EXPERIENTIA

EST EXPERIENTIA SCIENTIA PARACELSUS

REVUE MENSUELLE DES SCIENCES PURES ET APPLIQUÉES
MONATSSCHRIFT FÜR DAS GESAMTE GEBIET DER NATURWISSENSCHAFT
RIVISTA MENSILE DI SCIENZE PURE E APPLICATE
MONTHLY JOURNAL OF PURE AND APPLIED SCIENCE

Editores:
R. MATTHEY · A. v. MURALT · L. RUZICKA · J. WEIGLE
Lausanne Bern Zürich Genève-Pasadena

Redactor: H. MISLIN, Basel

VERLAG BIRKHÄUSER AG. · BASEL 10
SUISSE — SCHWEIZ — SVIZZERA — SWITZERLAND

UNIVERSITY OF HAWAII LIBRARY JAN 11 '54

SOMMAIRE - INHALT - SOMMARIO - CONTENTS

ED. GUYOT: La conservation de l'heure avec les horloges à quartz 397
H. KONZETT und E. ROTHLIN: Die Wirkung synaptotroper Substanzen auf gewisse efferente und afferente Strukturen des autonomen Nervensystems 405

Brèves communications - Kurze Mitteilungen - Brevi comunicazioni - Brief Reports

E. ZWINGGI: Zur Bestimmung des Effektivzinsfusses 413
K. SCHMID, W. HAEGELE und H. SCHMID: Über den Mechanismus der para-Claisen-Umlagerung 414
N. L. WENDLER: Transformations Involving 6-Ring Transitional Intermediates 416
N. ALLEGRETTI, K. BALENOVIČ, V. FIŠTER und R. MUNK: Diabetogene Wirkung des 2,3,4-Triketo-Tetrahydropyridins 416
T. WIKÉN und O. RICHARD: Der Einfluss minimaler Mengen Sauerstoff auf die Vergärung der Glukose durch die Kulturweinhefe «Fendant» 417
DAGMAR SILIPRANDI and F. LAVIANO: The Level of Blood Cocarboxylase after Administration of Thiamine and its Phosphoric Esters 420
G. C. SHRIVASTAVA, S. C. AGARWALA, and S. S. BHATNAGAR: Antigenicity and Enzyme Activity of *Salmonella typhosa* 421
G. ATTARDI: An Ultraviolet Microspectrophotometric Study of the Purkinje Cells of the Adult Albino Rat . . . 422
A. MONROY: A Model for the Cortical Reaction of Fertilization in the Sea-Urchin Egg 424
F. FRIEDBERG: On the Incorporation of Radioactive Amino Acids into the Protein Fraction of *Torula utilis* . . . 425
H. MISLIN: L-Arginin als Bewegungsregulator des «Venenherzens» 425
HELENA H. BENITEZ, MARGARET R. MURRAY, and E. CHARGAFF: Antagonism between Tropolone and Colchicine in Rat Fibroblast Cultures 426
M. J. DALLEMAGNE et E. PHILIPPOT: Antagonistes de l'iodure de décaméthonium à la jonction neuro-musculaire . 427
J. SCHWARTZKOPFF: Das Herzminutenvolumen von *Helix pomatia* L. 428
W. LAVES: Cortison-Test zur Prüfung der Kompensationsfähigkeit für Alkohol (Pro Experimentis) 429

Nouveaux livres - Buchbesprechungen - Recensioni - Reviews

Die Sonnenkorona I. Von M. Waldmeier (Verlag Birkhäuser AG., Basel 1951) (Ref. J. Houtgast) 431
Principles of Geology. By James Gilluly, Aaron C. Waters, and A. O. Woodford (W. H. Freeman & Co., San Francisco, 1951) (Ref. G. C. Amstutz) 431
The Merck Index. 6th Edition (Merck & Co., Inc. Rahway, N.J., 1952) (Ref. G. Boehm) 432
Clinical Electroencephalography. By Robert Cohn (McGraw-Hill Book Co., New York, London, Toronto, 1949) (Ref. M. Klingler) 433
Die Entwicklung des braunen Grasfrosches *Rana fusca* Roesel. Von Fr. Kopsch (Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1952) (Ref. E. Ludwig) 433

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

Studiorum progressus: M. J. COHEN, Y. KATSUKI, and TH. H. BULLOCK: Oscillographic Analysis of Equilibrium Receptors in Crustacea 434
Congressus 436
Corrigendum 436

EXPERIENTIA

L'EXPERIENTIA publiera:

1. des *articles originaux* sur les récentes recherches scientifiques écrits dans une des langues principales;
2. de *brèves communications;*
3. informera ses lecteurs des événements marquants de la vie scientifique, donnera des *comptes rendus concernant les récentes publications, les congrès et les assemblées.*

Die EXPERIENTIA stellt sich die Aufgabe:

1. durch *zusammenfassende Originalartikel* in einer der wissenschaftlichen Hauptsprachen von Autoren aus verschiedenen Ländern über Forschungsergebnisse berichten zu lassen, die im Vordergrund des Interesses stehen;
2. kurze *Mitteilungen* aufzunehmen;
3. durch Besprechung neuerschienener *Bücher,* durch Referate über *Kongresse* und *Versammlungen* sowie durch andere Mitteilungen über die bedeutendsten Ereignisse des naturwissenschaftlichen Lebens zu informieren.

EXPERIENTIA si propone di pubblicare:

1. *articoli originali riassuntivi,* in una delle principali lingue usate dalla scienza, ad opera di autori di diversi paesi, su risultati scientifici di grande interesse;
2. *brevi comunicazioni;*
3. *recensioni di nuovi libri, relazioni di congressi e riunioni,* come pure altre comunicazioni su importanti avvenimenti nel campo delle scienze naturali.

The aim of EXPERIENTIA is:

1. to publish comprehensive articles embodying the results of recent scientific research. These will be written in one of the principal scientific languages and contributed by authors in various countries;
2. to publish *brief reports;*
3. to give information about the most important events in natura, science by means of *reviews of the latest books, reports on congresses and meetings,* as well as through other communications.

EXPER.

L'EXPERIENTIA paraît le 15 de chaque mois. Vente et abonnement dans toutes les librairies suisses et étrangères, ou directement chez l'éditeur. Abonnement pour un an Fr. 32.– pour la Suisse; pour l'étranger fr. 38.–. Ces prix s'entendent en francs suisses.
Adresser toute correspondance touchant la rédaction de l'EXPERIENTIA exclusivement à l'éditeur soussigné.
Dernier délai d'admission pour les manuscrits: 35 jours avant la parution, c'est-à-dire le 10 du mois pour le numéro du mois suivant.
Les auteurs recevront gratuitement, s'ils le désirent, 50 tirés à part de format 14,5 sur 21 cm, sans couverture. Pour le prix d'un nombre plus grand et pour la couverture s'adresser à l'éditeur. Les tirages à part doivent être commandés *avant* l'impression du périodique.
Prix pour les annonces: $^1/_1$ page fr. 220.–, ½ page fr. 132.–, ¼ page fr. 77.–. Placements spéciaux: prix sur demande. Demandes à l'éditeur.
L'EXPERIENTIA est imprimée en Suisse.

Editions Birkhæuser S.A., Bâle 10 (Suisse), Elisabethenstrasse 15
Tél. 249800; adresse télégraphique: Edita Bâle

Die EXPERIENTIA erscheint am 15. jedes Monats und kann im In- und Auslande durch jede Buchhandlung oder direkt vom Verlag bezogen werden. In Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Italien, Luxemburg, Marokko, Norwegen, Portugal, Schweden und der Tschechoslowakei nehmen auch die Postämter Bestellungen entgegen.
Der Abonnementspreis beträgt in der Schweiz Fr. 32.–, im Ausland sFr. 38.–.
Alle Zuschriften an die Redaktion sind ausschliesslich an den Verlag zu richten. Redaktionsschluss 35 Tage vor Erscheinungstermin, das heisst am 10. des Monats für den folgenden Monat.
Die Autoren erhalten auf Wunsch 50 Gratisseparata im Format 14,5 × 21 cm, ohne Umschlag. Die Kosten für weitere Separata und für Umschläge sind beim Verlag zu erfragen. Separata sind *vor* dem Druck der Zeitschrift zu bestellen.
Insertionspreise: $^1/_1$ Seite Fr. 220.–, ½ Seite Fr. 132.–, ¼ Seite Fr. 77.–; für Vorzugsseiten besondere Vereinbarung. Inseratenannahme durch den Verlag.
Die EXPERIENTIA wird in der Schweiz gedruckt.

Verlag Birkhäuser AG., Basel 10 (Schweiz), Elisabethenstrasse 15
Tel. 249800; Telegrammadresse: Edita Basel

EXPERIENTIA esce a 15 di ogni mese e può esser richiesta ad ogn libreria svizzera o estera, o anche direttamente alla casa editrice. L'abbonamento annuo è di fr. 32.– per la Svizzera; all'estero fr. 38.–.
I prezzi vanno intesi valuta svizzera.
Tutti gli invii alla redazione di EXPERIENTIA vanno indirizzati esclusivamente alla sottoindicata casa editrice.
La redazione di ogni fascicolo si chiude 35 giorni prima del termine di pubblicazione, cioè al 10 del mese, per il mese seguente.
Gli autori ricevono, su desiderio, 50 estratti del formato 14,5 × 21 cm, senza copertina. Il prezzo degli estratti in più e della copertina viene indicato, su richiesta, dalla casa editrice. Gli estratti vanno ordinat· *prima* della stampa della Rivista.
Prezzi per annunci: $^1/_1$ pag. fr. 220.–, ½ pag. fr. 132.–, ¼ pag. fr. 77.–; per pagine speciali, accordi da stabilire. Gli annunci sono da inviare alla casa editrice.
EXPERIENTIA si stampa in Isvizzera.

Casa editrice Birkhæuser S.A., Basilea 10 (Svizzera), Elisabethenstr. 15
Tel. 249800; Indirizzo telegrammi: Edita Basilea

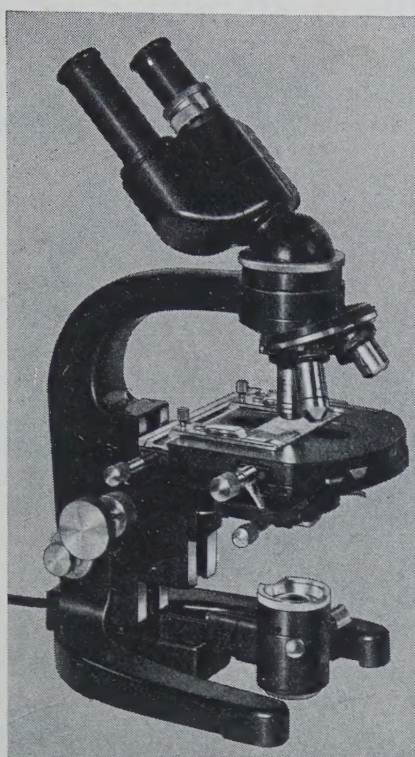
EXPERIENTIA is published on the 15th of every month and can be obtained in any country through the booksellers or from the publishers. The annual subscription price by inland mail is fr. 32.–; other countries fr. 38.–. Prices in Swiss currency. All communications to the editors should be addressed to the publishers. All manuscripts for publication in a given number must be in the hands of the publishers on the 10th of the preceding month.
The authors receive, on request, 50 reprints 14,5 × 21 cm without cover free of charge. For the prices of additional reprints and covers, inquiries should be addressed to the publishers. Reprints must be ordered *before* the number is printed.
Prices for advertising: $^1/_1$ page fr. 220.–, ½ page fr. 132.–, ¼ page fr. 77.–. Advertisements should be sent to the publishers.

Published by Birkhäuser Ltd., Basle 10 (Switzerland), Elisabethenstr. 15
Phone 249800; Telegrams: Edita Basle

Printed in Switzerland / E. Birkhäuser & Cie., Basel

Verzeichnis der Inserenten – Liste des annonceurs – List of Advertisers – Experientia IX/11

Benno Schwabe & Co., Basel
Clichés Steiner, Basel
F.C. MacIntosh, Montreal
Ganz & Co., Zürich
Sandoz AG., Basel
Verlag Birkhäuser, Basel
Verlag Chemie, Weinheim
Wild, Heerbrugg



Moderne Forschungsmikroskope

(Schweizer Präzisionsinstrumente)
für alle mikroskopischen Untersuchungen.

Speziell reichhaltiges Zuhehör: Hochleistungsobjektive Wild-Fluotare, Phasenkontrast-Einrichtung, mikrophotographische Aufsatzkamera, leistungsfähige Niedervolt-Mikroskopierlampe, Dunkelfeld-Immersionskondensor, Elektromagnetische Feinbewegung, Projektions- und Zeichenspiegel, Schräglicht-Epilampen für Auflicht, Anstecklampe, Spezial-Phasenkondensor mit langer Schnittweite, Polarisations-Ausrüstung. – Ausführliche Beschreibung im Katalog Mi 511 d.

WILD
HEERBRUGG

EXPERIENTIA-SUPPLEMENTUM I

Gegenwartsprobleme der Ernährungsforschung
Present Problems in Nutrition Research
Les problèmes actuels de la nutrition

SYMPOSIUM BASEL, 1.–4. X. 1952

Unter dem Patronat der Internationalen Union der Ernährungswissenschaften – Under the auspices of the International Union of Nutrition Sciences – Sous le patronage de l'Union internationale des sciences de la nutrition
Direction: F. Verzár – Organisation: Experientia

Beiträge:

E. Abramson, W. R. Aykroyd, K. Bernhard, A. B. L. Beznák, E. J. Bigwood, H. D. Cremer, D. P. Cuthbertson, H. Dam, V. Demole, S. J. Folley, L. J. Harris, O. Högl, K. Lang, K. Thomas, J. Trémolières, A. G. van Veen, A. I. Virtanen, H. Kraut, J. Kühnau, S. Markees, T. H. Moore, A. Schürch, J. C. Somogyi, F. Terroine etc.

Ganzleinenband – Full cloth – Relié en toile – 1953. 312 Seiten. Fr. 32.– (DM 32.–)

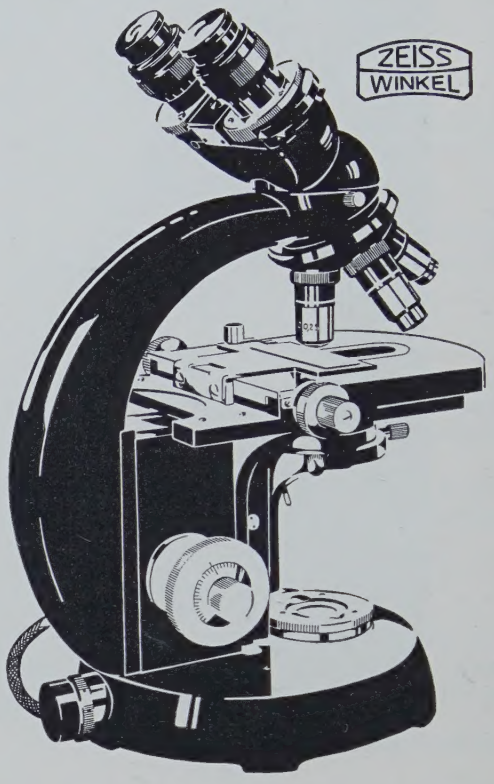
VERLAG BIRKHÄUSER · BASEL/STUTTGART

*

NEUES ZEISS-WINKEL STANDARD-MIKROSKOP GF 525

Das Ergebnis einer hundertjährigen Tradition !

- **Lichtstarke Einbaubeleuchtung (Köhlersches Prinzip) für subjektive Beobachtung und Mikrophotographie**
- **Tiefliegende, koaxial gelagerte Triebknöpfe für Grob- und Feineinstellung**
- **Grosser Kreuztisch mit koaxial gelagerten, links- und rechtsseitig angebrachten Triebknöpfen**
- **Vollkommener Präparatschutz durch gefederte Fassung der Objektive**
- **Vergrösserungswechsler für die Okulare (ohne Okularwechsel)**
- **Vereinigter Hellfeld-Phasenkontrast-Dunkelfeld-Kondensor**
- **Neue Achromate und Neofluare mit dezimalgeometrischer Abstufung der Vergrösserungen**



Auskunft und Vorführung durch die Generalvertretung für die Schweiz:

GANZ & Co
BAHNHOFSTR. 40
TEL.(051) 23 97 73
Zürich

Soeben ist erschienen:

FRANZ SPECHT

Quantitative anorganische Analyse in der Technik

Untersuchungsmethoden für eine Auswahl anorganisch-technischer Produkte

1953 · 236 Seiten mit 32 Abbildungen und 24 Kurven
Ganzleinen DM 17.80

Das Buch behandelt die Analyse einer großen Zahl industriell hergestellter chemischer Produkte mit *ausführlichen Analysenvorschriften* für Ausgangsprodukte, Fertigprodukte und für einige *gasanalytische Untersuchungen*, die vornehmlich für die *Betriebskontrolle* angewandt werden können.
Die Einleitung bringt allgemeine Ausführungen über die einwandfreie Probenahme von festen Materialien, Flüssigkeiten und Gasen. Von besonderem Nutzen für Industrie-Laboratorien wird der Anhang sein, in dem die *Herstellung von Meßlösungen* beschrieben ist.
Das Buch ist ein *Arbeitsbuch* und *Nachschlagewerk* für den Chemiker und Laboranten, die in anorganisch-analytischen Laboratorien tätig sind, soll aber auch Studenten, Chemotechnikern und Chemielaboranten während ihrer Studien- und Lehrzeit zeigen, welche analytischen Methoden in der Technik angewandt werden.

Auf Wunsch ausführlicher Prospekt

VERLAG CHEMIE, GMBH · WEINHEIM / BERGSTR.

A small number of copies of Abstracts of

Communications of the XIX International Physiological Congress

held in Montreal from August 31st to September 4th, 1953 are available for purchase. The price is $5.00 post paid (Canadian or American). No more than two copies can be sold to a single purchaser.
Orders should be addressed to the Physiological Congress Office, McGill University, Montreal, Canada.

EXPERIENTIA

Vol. IX - Fasc. 11 Pag. 397–436 15. XI. 1953

La conservation de l'heure avec les horloges à quartz

Par Ed. Guyot[1], Neuchâtel

Introduction. Le problème de l'heure qui intéresse chacun dans un pays horloger comme la Suisse, comprend trois opérations distinctes: la détermination de l'heure, la conservation de l'heure et la distribution de l'heure. La détermination de l'heure est du domaine de l'astronomie. On entend sous ce terme l'observation astronomique qui permet de trouver l'heure à un moment donné: l'heure vraie si l'on a observé le soleil, l'heure sidérale s'il s'agit d'étoiles. Dès qu'on connaît l'heure, on s'efforce de la conserver au moyen d'appareils désignés sous le nom général de garde-temps et dont les plus connus à l'heure actuelle sont la montre et l'horloge. En outre, les observatoires qui possèdent l'heure exacte s'efforcent d'en faire profiter le plus grand nombre de personnes possible en la distribuant, c'est-à-dire en la diffusant par tous les moyens que la technique moderne met à notre disposition: signaux télégraphiques, horloges parlantes, téléphone, radio, etc.

Clepsydres, sabliers, chandelles horaires, lampes horaires. La conservation de l'heure se fait donc à l'aide de garde-temps. La précision de ces derniers a beaucoup varié au cours des siècles. Les plus anciens furent les clepsydres ou horloges à eau et les sabliers. Dans la clepsydre, le niveau de l'eau dans un récipient percé d'un trou à sa partie inférieure permettait de reconnaître les différents moments de la journée. Grâce à leur ingéniosité, les anciens perfectionnèrent les horloges à eau en leur adjoignant des flotteurs et autres indicateurs en relation avec un cadran qui permettait de lire l'heure directement. Dans les pays où le sable abonde, on employa le sablier qui resta très longtemps en usage. En 1800, un pasteur l'utilisa encore pour mesurer la longueur de ses sermons et certaines ménagères ne sauraient s'en passer lorsqu'elles cuisent un œuf. Mentionnons encore la chandelle horaire dont la combustion progressive permettait d'apprécier les heures dans la nuit et la lampe horaire dont le niveau de l'huile diminuait à mesure que les heures passaient.

Pendules et montres. Vers 1360 apparaît l'horloge à foliot dont la première semble avoir été construite par Henri de Vick. Cette horloge n'avait pas encore de balancier dont l'idée vint à Galilée qui ne la réalisa pas. C'est Christian Huygens qui construisit la première horloge à pendule en 1657. En la perfectionnant, on arriva aux pendules de précision des observatoires. Quant à la montre qui apparut à peu près à la même époque que l'horloge à foliot, elle fut perfectionnée par Huygens lorsqu'il imagina le ressort spiral, et donna naissance à la science horlogère et chronométrique qui fait la prospérité de notre pays. Les chronomètres actuels sont basés sur les mêmes principes que les premières montres, mais ils sont plus précis, car on s'est efforcé de les mettre à l'abri des variations de température en les compensant et, en modifiant les courbes terminant le spiral, on a cherché à réaliser l'isochronisme des oscillations, c'est-à-dire à obtenir que la durée d'oscillation du balancier ne varie pas avec son amplitude.

Le balancier d'une montre comme celui d'une pendule fait une oscillation en un certain temps qui doit rester le même pour que le garde-temps soit précis. La pendule d'observatoire, par exemple, fait son oscillation complète (aller et retour) en deux secondes. Dans l'échappement à ancre utilisé pour les montres et les chronomètres, le balancier fait généralement cinq oscillations à la seconde, parfois dix. L'idée d'employer d'autres phénomènes oscillatoires pour mesurer le temps vint naturellement à l'esprit des physiciens.

L'horloge à diapason. En 1857, Jules Lissajous utilisa les vibrations du diapason qu'il entretenait par un procédé electrique. Ce fut l'origine de l'horloge à diapason qui eut quelques succès autrefois, en particulier à l'Observatoire de Paris, où deux d'entre elles participèrent à la conservation de l'heure. Cependant, les variations de température influent sur la durée d'oscillation, c'est pourquoi il fallut employer un métal peu sensible à la température. Les diapasons en élinvar permirent de réduire sensiblement les écarts.

L'horloge à quartz. L'horloge à quartz est le garde-temps moderne le plus précis. Il est basé sur la découverte de l'effet piézoélectrique par les frères Curie en 1880. Ces derniers constatèrent qu'en soumettant le quartz à un effort, il en résulte une certaine électricité potentielle induite. Inversement, lorsqu'un quartz est placé dans un champ électrique, il est légèrement déformé proportionnellement à la force et à la polarité de ce champ. Si le quartz est placé dans un champ électrique alternatif dont la fréquence lui permet de résonner, l'amplitude du mouvement est notablement augmentée. En 1921, Walter G. Cady[1] fit la première

[1] Observatoire cantonal de Neuchâtel.

[1] Walter Guyton Cady, Piezoelectricity (Mcgraw-Hill Book Company, Inc., London 1946).

étude concernant l'utilisation des oscillateurs à quartz pour le contrôle des fréquences. On s'aperçut bientôt qu'ils avaient une stabilité beaucoup plus grande que tous les appareils du même genre. Ils pouvaient servir à la fois comme étalon de fréquence et comme étalon de temps. Cependant, leurs fréquences étaient trop élevées pour qu'on puisse les accoupler aux moteurs synchrones. Le premier diviseur de fréquence permettant de ramener la fréquence à une valeur plus faible fut proposé en 1924 par CADY. D'autres virent le jour en 1927 et cette année-là apparut la première horloge à quartz présentée par HORTON et MARRISON[1] devant l'International Union of Scientific Radio Telegraphy. Depuis cette date, l'horloge à quartz n'a cessé de se développer et la plupart des observatoires se sont empressés de l'adopter comme garde-temps de précision. Voyant le développement pris par les horloges à quartz, l'Observatoire de Neuchâtel spécialisé dans la conservation de l'heure ne pouvait rester indifférent. C'est pourquoi la Commission de l'Observatoire adressa, le 11 décembre 1947, au Conseil d'Etat de la République et Canton de Neuchâtel, un rapport demandant l'installation d'horloges à quartz dans un local spécialement aménagé. Le Grand Conseil accorda un crédit de 330000 fr. dans ce but et les travaux commencèrent en 1948. Actuellement deux horloges à quartz sont installées (Fig. 1) ainsi que des comparateurs de fréquences (Fig. 2), des appareils récepteurs de signaux horaires (Fig. 3) et deux chronographes enregistreurs BELIN.

Les deux horloges à quartz de l'Observatoire de Neuchâtel ont été construites par le Département Oscilloquartz d'Ebauches S.A. à Neuchâtel. L'organe régulateur est un petit barreau de quartz dont la fréquence est de 100000 cycles/seconde; un diviseur de fréquence permet de la ramener à 1000 cycles/seconde et fournit le courant nécessaire pour actionner un moteur synchrone triphasé dont l'arbre fait, par conséquent, 10 tours à la seconde quand la fréquence nominale est atteinte. La roue phonique, grâce à une démultiplication, fait tourner une autre roue à la vitesse d'un tour/seconde. Cette roue possède un contact électrique qui se ferme à chaque seconde et donne un battement comme une pendule à balancier. Pour que l'exactitude du contact soit plus grande, la roue phonique ferme un contact tous les dixièmes de seconde et c'est la roue à seconde qui sélectionne le bon dixième.

La partie la plus importante de l'horloge est donc le quartz[2]. Ce dernier cristallise dans le système rhomboédrique; l'axe longitudinal est l'axe optique qu'on prend comme axe des Z (Fig. 4). Il y a 3 axes mécaniques perpendiculaires aux faces latérales YY, $Y'Y'$, $Y''Y''$ et 3 axes électriques perpendiculaires aux 3 derniers et passant par les sommets de l'hexagone XX, $X'X'$, $X''X''$ (Fig. 5). Les morceaux de quartz utilisés sont coupés suivant des plans orientés par rapport à ces axes[1].

Les cristaux coupés perpendiculairement à l'axe des X sont connus sous le nom de coupe X ou coupe d'angle nul. La normale a la face de la plaque fait un angle nul avec l'axe électrique. La coupe Y ou à 30° a sa normale parallèle à l'axe des Y, c'est-à-dire qu'elle fait un angle de 30° avec un axe électrique.

La fréquence f dépend tout d'abord des dimensions du quartz. Pour une coupe X, elle est donnée approximativement d'après YOUNG et BUECHE par la formule $f = 2{,}86 \times 10^6/t$ où f est exprimé en cycles par seconde et où t est l'épaisseur de la plaque en millimètres. Pour une coupe Y, on a: $f = 1{,}96 \times 10^6/t$.

La fréquence dépend encore de la température. Pour une coupe X, la variation de fréquence pour une variation de température d'un degré centrigrade est d'environ 22 cycles par mégacycle; la fréquence décroît quant la température croît. Pour la coupe Y, le cœfficient est positif et varie entre 60 et 100 cycles par mégacycle et par degré centigrade. Il est donc possible de trouver une coupe telle que le changement de fréquence avec la température soit minimum. Chaque coupe a reçu un nom spécial.

[1] MILTON G. YOUNG, Fundamentals of Electronics and Control (Harper & Brothers, Publishers, New York 1952).

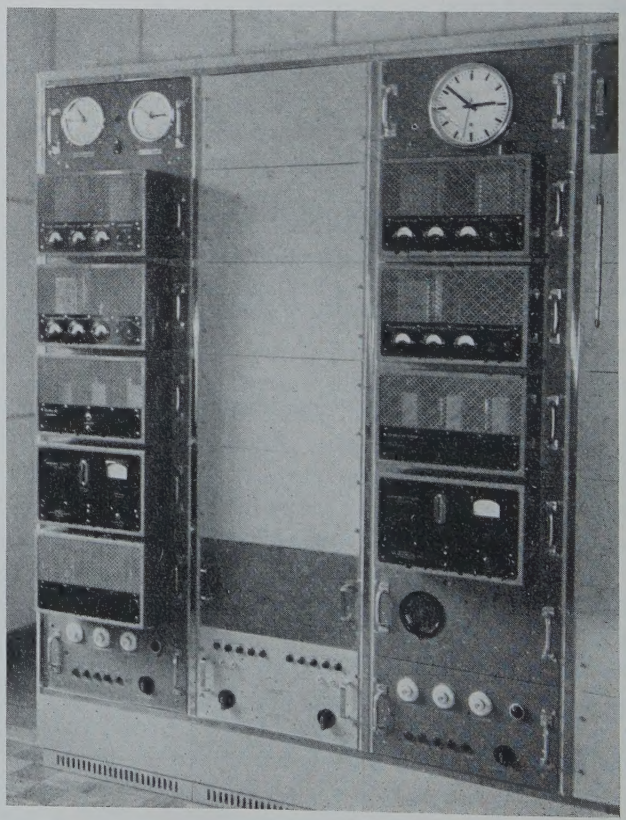


Fig. 1. Deux horloges à quartz de l'Observatoire de Neuchâtel.

[1] WARREN A. MARRISON, The evolution of the quartz crystal clock. Bell Telephone System, monograph B-1593 (1948).

[2] WALDEMAR I. BENDZ, Electronics for industry (John Wiley & Sons, Inc., New York 1947).

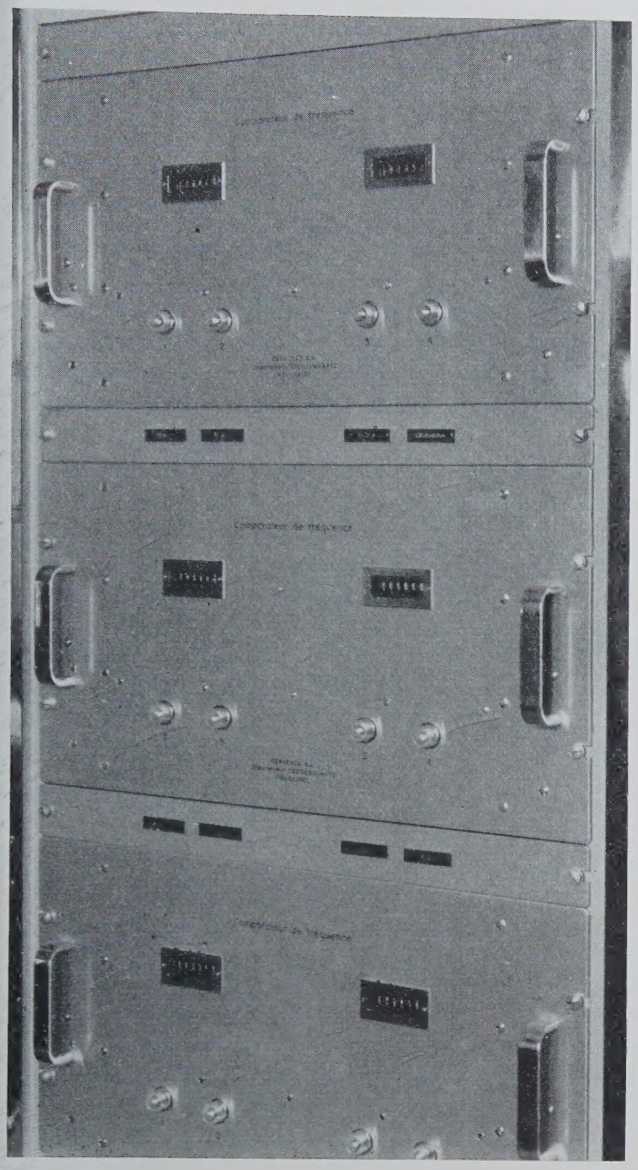


Fig. 2. Comparateurs de fréquence. Le dernier chiffre des nombres apparaissant dans les fenêtres des comparateurs correspond au centmillième de seconde.

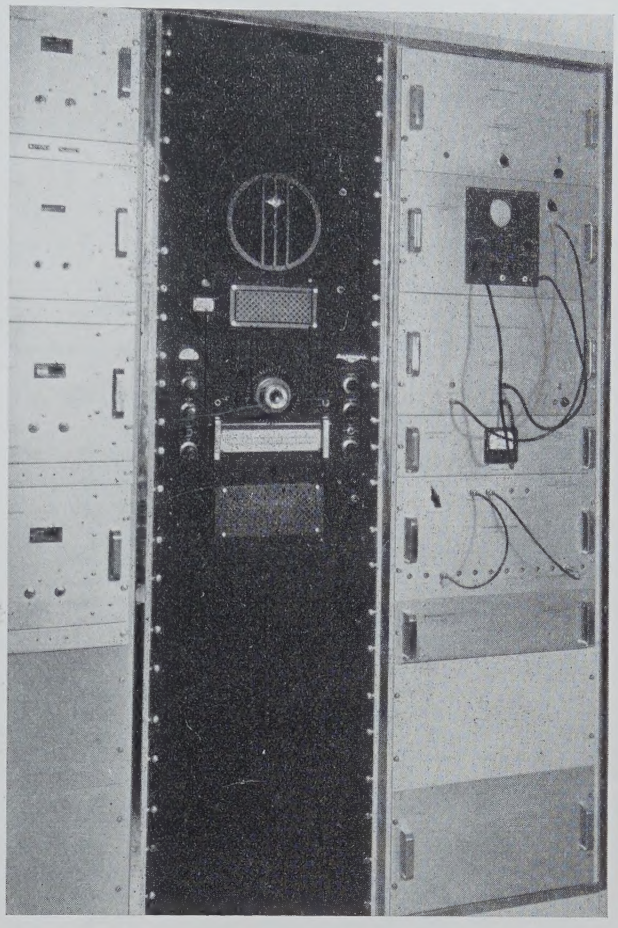


Fig. 3. Appareils récepteurs de T.S.F. grâce auxquels l'Observatoire de Neuchâtel reçoit les signaux horaires lui permettant de comparer son heure à celle des autres observatoires.

La coupe AT, par exemple, s'obtient en faisant tourner le plan de coupe autour de l'axe des X dans la direction négative d'un angle de 35° environ, la coupe BT en faisant tourner le plan de coupe d'un angle de 49° dans le sens positif.

D'après Walter Guyton Cady, Piezoelectricity, chaque coupe peut être nettement désignée par 3 angles φ, Θ, ψ, désignant 3 rotations autour des axes de la manière suivante: soit OA la plaque de cristal dont les dimensions suivant les 3 axes sont l (X), b (Y) et t (Z). On effectue tout d'abord une rotation φ autour de l'axe des Z et les axes deviennent X_1, Y_1, $Z_1 = Z$. Puis on effectue une rotation Θ autour des axes Y_1 et les axes deviennent X_2, $Y_2 = Y_1$, Z_2. Enfin on effectue une rotation ψ autour de l'axe Z_2 et les 3 axes deviennent X', Y' et $Z' = Z_2$ (Fig. 6). La rotation, vue de la partie positive de l'axe de rotation, est positive si elle se fait dans le sens inverse du mouvement des aiguilles d'une montre, négative dans l'autre sens. Grâce aux 3 angles φ, Θ, ψ, il est possible de définir les différentes coupes. En voici quelques-unes, toujours d'après W. Cady.

Tableau I

Coupe	φ	θ	ψ
X	0°	90°	90°
Y	90°	90°	90°
AT	−90°	54°45′	90°
BT	90°	41°	90°
CT	−90°	52°	90°
GT	−90°	38°52′	± 45°

La Figure 7 donne la courbe de variation de la fréquence en fonction de la température pour quelques coupes particulières. On a reporté en abscisse la température exprimée en degrés centigrades et en ordonnée le changement de fréquence en cycles par mégacyle. On voit que la coupe GT est la plus favorable à ce point

de vue, car il n'y a pratiquement pas de variation plus forte que 1 cycle par mégacycle entre 0 et 100°. Pour

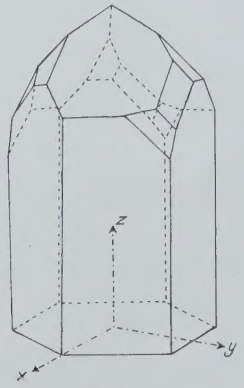


Fig. 4.

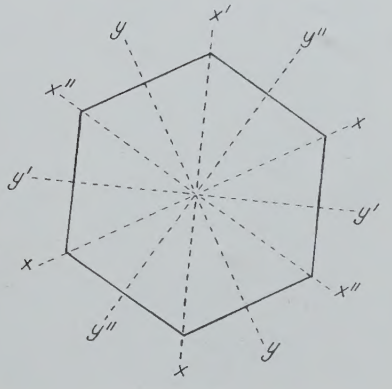


Fig. 5.

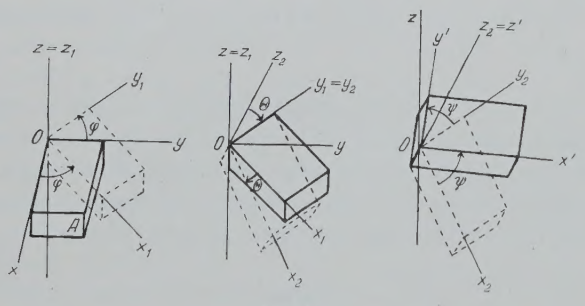


Fig. 6.

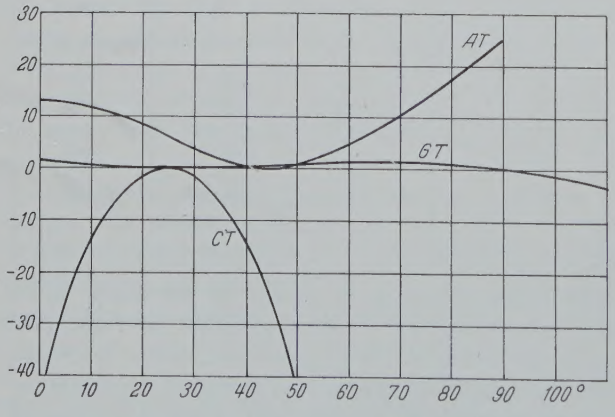


Fig. 7. La fréquence en fonction de la température d'après MASON, *Quartz crystal applications*, Bell Syst. T. J. 22 (1943).

les autres coupes, on choisit comme température du quartz celle pour laquelle la courbe est horizontale, c'est-à-dire passe par un maximum ou un minimum. Pour la coupe *CT*, par exemple, la température de 25° est la plus favorable.

Contrôle d'une horloge à quartz. Il y a plusieurs moyens de contrôler les horloges à quartz. On peut tout d'abord utilisier la détermination de l'heure qui donne la correction de l'horloge à un moment donné. On porte ensuite dans un système de coordonnées rectangulaires le temps en abscisse et la correction de l'horloge en ordonnée. Par les points ainsi obtenus, on fait passer aussi bien que possible une courbe régulière. Cependant, les points ne se trouveront pas tous exactement sur la courbe, car une détermination de l'heure est entachée d'une erreur qui peut atteindre quelques centièmes de seconde dans les cas les plus défavorables. La courbe qui passe le mieux par tous les points est une droite dans le cas le plus favorable, c'est-à-dire lorsque la marche de la pendule est constante et qu'il n'y a pas de dérive du quartz. Mais dans la plupart des cas la courbe n'est pas linéaire car la marche varie avec le temps. Le quartz a tendance à vibrer toujours plus rapidement. On admet alors que la correction de l'horloge est une fonction du temps du deuxième degré. Si l'on désigne cette correction par E, on peut donc poser:

$$E = at^2 + bt + c \qquad (1)$$

t étant le temps compté à partir d'une origine choisie à volonté et a, b, c, des coefficients constants. S'il n'y a pas de dérive du quartz, l'équation se ramène à

$$E = bt + c\ ,$$

et la marche vaut alors

$$\frac{dE}{dt} = b.$$

Lorsque la marche n'est pas constante, on a:

$$\frac{dE}{dt} = 2at + b.$$

La marche est donc une fonction linéaire du temps et le coefficient a est le coefficient de dérive. La dérive est d'autant plus faible que ce coefficient est plus petit. La marche au temps choisi comme origine vaut donc b et l'accroissement de la marche d'un jour à l'autre vaut $2a$.

Les coefficients a, b et c diffèrent d'une horloge à l'autre. Pour les déterminer, il suffirait de trois observations. Mais la précision de la détermination de l'heure n'est pas suffisante pour qu'on puisse se contenter de trois équations. On utilise donc un grand nombre d'observations, ce qui donne autant d'équations qu'on résout par la méthode des moindres carrés. Soient:

$$E_1, E_2, E_3, \ldots, E_n$$

les corrections fournies par la détermination de l'heure

aux temps

$$t_1, t_2, t_3, \ldots, t_n.$$

On dispose des n équations:

$$\begin{aligned} E_1 &= a t_1^2 + b t_1 + c, \\ E_2 &= a t_2^2 + b t_2 + c, \\ E_3 &= a t_3^2 + b t_3 + c, \\ &\ldots\ldots\ldots\ldots \\ E_n &= a t_n^2 + b t_n + c. \end{aligned}$$

C'est un système de n équations du premier degré à trois inconnues a, b, c. On forme tout d'abord les équations normales:

$$\frac{\sum_i^{1\ldots n} E_i t_i^2}{\sum_i^{1\ldots n} t_i^2} = a \frac{\sum_i^{1\ldots n} t_i^4}{\sum_i^{1\ldots n} t_i^2} + b \frac{\sum_i^{1\ldots n} t_i^3}{\sum_i^{1\ldots n} t_i^2} + c,$$

$$\frac{\sum_i^{1\ldots n} E_i t_i}{\sum_i^{1\ldots n} t_i} = a \frac{\sum_i^{1\ldots n} t_i^3}{\sum_i^{1\ldots n} t_i} + b \frac{\sum_i^{1\ldots n} t_i^2}{\sum_i^{1\ldots n} t_i} + c,$$

$$\frac{\sum_i^{1\ldots n} E_i}{n} = a \frac{\sum_i^{1\ldots n} t_i^2}{n} + b \frac{\sum_i^{1\ldots n} t_i}{n} + c$$

qu'on résout par la méthode habituelle. Nous avons appliqué ce procédé aux deux horloges à quartz de l'Observatoire de Neuchâtel, pour l'horloge HQ_1 du 6 janvier au 27 octobre 1952 et pour l'horloge HQ_2 du 11 mars 1952 au 25 février 1953. Nous sommes arrivés aux résultats suivants:

Pour l'horloge HQ_1

Equations normales:

$$\begin{aligned} -2{,}502 &= 30207{,}718\, a + 152{,}873\, b + c, \\ -2{,}872 &= 51545{,}627\, a + 219{,}939\, b + c, \\ -2{,}679 &= 43460{,}025\, a + 197{,}600\, b + c, \end{aligned}$$

d'où l'on tire:

$$a = -0{,}0000715629;\ b = +0{,}017263;\ c = -2^s{,}979.$$

Pour l'horloge HQ_2

Equations normales:

$$\begin{aligned} -2{,}619 &= 11256{,}885\, a - 23{,}375\, b + c, \\ -2{,}856 &= 20192{,}686\, a - 36{,}572\, b + c, \\ -5{,}903 &= 17162{,}694\, a - 481{,}586\, b + c, \end{aligned}$$

d'où l'on tire:

$$a = -0{,}000016271;\ b = +0{,}0069413;\ c = -2^s{,}274.$$

Grâce à ces coefficients, nous pouvons calculer E pour chaque détermination de l'heure en utilisant la formule (1) et faire la différence entre la valeur observée (O) et la valeur calculée (C). Voici les résultats par exemple pour HQ_1:

Tableau II[1]

HQ_1 1952	E observé	E calculé	$O-C$
	en s		
Janvier			
6,72	−2,987	−2,979	−0,008
12,73	−2,852	−2,878	+0,026
25,72	−2,763	−2,737	−0,026
26,77	−2,610	−2,662	+0,052
Février			
14,76	−2,371	−2,414	+0,043
21,78	−2,283	−2,336	+0,053
27,83	−2,239	−2,274	+0,035
Mars			
2,81	−2,206	−2,236	+0,030
11,81	−2,135	−2,158	+0,023
15,88	−2,147	−2,127	−0,020
27,88	−2,072	−2,049	−0,023
Avril			
2,84	−2,020	−2,018	−0,002
8,83	−2,016	−1,981	−0,035
13,86	−1,968	−1,965	−0,003
17,84	−1,997	−1,955	−0,042
27,86	−1,968	−1,940	−0,028
Mai			
7,83	−1,969	−1,937	−0,032
13,87	−1,970	−1,946	−0,024
17,88	−1,984	−1,953	−0,031
22,83	−1,981	−1,965	−0,016
30,82	−1,993	−1,992	−0,001
Juin			
4,86	−2,014	−2,014	0,000
10,85	−2,055	−2,044	−0,011
14,90	−2,092	−2,068	−0,024
21,86	−2,121	−2,113	−0,008
26,88	−2,156	−2,151	−0,005
30,86	−2,209	−2,183	−0,026
Juillet			
4,87	−2,228	−2,218	−0,010
10,88	−2,265	−2,274	+0,009
16,85	−2,339	−2,335	−0,004
23,88	−2,402	−2,414	+0,012
29,85	−2,491	−2,486	−0,005
Août			
4,86	−2,554	−2,564	+0,010
8,86	−2,609	−2,618	+0,009
12,85	−2,677	−2,675	−0,002
21,91	−2,793	−2,813	+0,020
25,86	−2,867	−2,877	+0,010
29,88	−2,913	−2,944	+0,031
Septembre			
2,85	−2,969	−3,012	+0,043
13,82	−3,221	−3,213	−0,008
28,84	−3,480	−3,516	+0,036
Octobre			
5,83	−3,692	−3,668	−0,024
9,81	−3,776	−3,758	−0,018
15,91	−3,947	−3,900	−0,047
27,80	−4,201	−4,215	+0,014

[1] On a aussi des résultats analogues pour HQ_2 entre les dates de 1952, mars 11,81, et 1953, février 25,84.

Dans la figure 8, nous avons reporté pour la pendule HQ_1 le nombre de jours qui se sont écoulés depuis le 6 janvier 1952 en abscisse et la correction de la pendule en ordonnée. Les cercles représentent les valeurs observées; la courbe passe par les valeurs calculées au moyen de la formule du second degré.

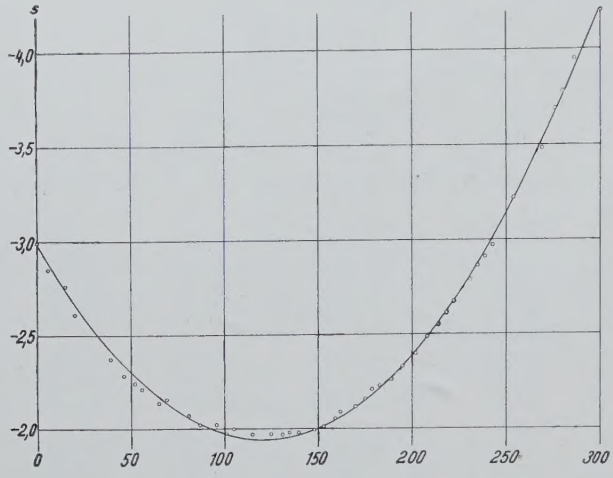


Fig. 8. Variation de la correction de l'horloge HQ_1 en fonction du temps.

Si l'on prend la moyenne arithmétique des différences $O-C$, on trouve $\pm$ 0^s,021 pour l'horloge HQ_1 et $\pm$ 0^s,015 pour l'horloge HQ_2. A quoi sont dues ces différences? Tout d'abord aux erreurs de la détermination de l'heure. Cette dernière n'est pas parfaite et comprend des erreurs dues à l'instrument, à l'observateur, au catalogue d'étoiles et aux conditions météorologiques. En outre, les différences $O-C$ proviennent aussi des variations des horloges. Nous avons supposé que la correction de ces dernières était une fonction parabolique du temps. Il se pourrait qu'une telle fonction ne représente pas tout à fait bien les corrections. Enfin, les différences $O-C$ peuvent aussi être attribuées aux variations de la vitesse de rotation de la terre. En effet, la durée d'une rotation de la terre nous sert d'étalon de temps et toute variation dans cette durée a pour conséquence une variation apparente de la marche des horloges. Les recherches effectuées ces dernières années dans les observatoires ont révélé des variations de la vitesse de rotation de la terre. Il existe des variations à longue période et à courte période. Les observations des 15 dernières années ont mis en évidence une variation annuelle dont la cause semble météorologique et qui provoque une variation de la correction des horloges de l'ordre de 0^s,13 au maximum. A un moment donné, l'horloge terrestre retarde de 0^s,06 environ et à un autre moment, elle avance de 0^s,06. Pour l'année 1953, il semble que les variations sont plus faibles que celles trouvées précédemment puisque pour l'horloge HQ_1 les plus forts résidus sont + 0^s,053 le 21 février et − 0^s,047 le 15 octobre. Pour HQ_2 on trouve − 0^s,037 le 7 décembre et + 0^s,054 le 25 février 1953. Pour éliminer autant que possible les erreurs dues aux déterminations de l'heure, nous avons reporté dans le tableau suivant les moyennes des résidus pour chaque mois et pour chaque pendule.

Tableau III

1952	HQ_1	HQ_2
	en s	
Janvier	+ 0,011	
Février	+ 0,044	
Mars	+ 0,002	− 0,006
Avril	− 0,022	− 0,002
Mai	− 0,021	− 0,002
Juin	− 0,012	+ 0,003
Juillet	0,000	+ 0,001
Août	+ 0,014	+ 0,004
Septembre	+ 0,024	+ 0,017
Octobre	− 0,019	+ 0,009
Novembre		− 0,019
Décembre		− 0,034
1953		
Janvier		− 0,020
Février		+ 0,025

On constate qu'il existe un fort maximum en février 1952 qui semble se retrouver en février 1953 et un maximum plus faible en septembre 1952. La terre est en avance sur son horaire en février et en septembre, tandis qu'elle est en retard surtout en avril et à la fin de l'année. L'amplitude de la variation n'est pas de 0^s,13 comme l'ont trouvé les auteurs jusqu'en 1949, mais de 0^s,044 + 0^s,022 = 0^s,066 pour HQ_1 et de + 0^s,025 + 0^s,034 = 0^s,059 pour HQ_2. Cependant ces chiffres sont encore influencés par le déplacement du pôle que nous n'avons pas pu éliminer parce que le service international des latitudes n'a pas encore publié ses résultats pour cette période.

Utilisation des signaux horaires. En enregistrant les signaux horaires diffusés par un observatoire, on peut contrôler une horloge à quartz. L'Observatoire de Neuchâtel enregistre régulièrement les signaux horaires émis par la station anglaise de Rugby à 10 h, Temps Universel (T.U.). Il utilise pour cet enregistrement le chronographe BELIN, grand modèle, qui permet d'obtenir le millième de seconde. Le tableau suivant donne les résultats de la comparaison de l'horloge à quarts HQ_2 aux signaux de Rugby.

La première colonne contient la correction de HQ_2 d'après Rugby et la marche d'après Rugby, la deuxième colonne les mêmes chiffres d'après les déterminations de l'heure de Neuchâtel et la troisième colonne la différence entre la correction d'après Rugby et la correction d'après Neuchâtel (*N.-R.*), c'est-à-dire la différence entre les heures de Rugby et de Neuchâtel (Tabl. IV).

Les marches ne diffèrent pas beaucoup suivant quelles sont déterminées par Rugby ou par Neuchâtel. La plus forte différence vaut 0^s,003. Pour Rugby, la marche moyenne est de + 0^s,0030 et la moyenne des écarts entre cette moyenne et les chiffres individuels de $\pm$ 0^s,008.

Tableau IV

1953 Janvier	Correction et marche Rugby	Correction et marche Neuchâtel	Différence *N.–R.*
	en s		
1	−1,797	−1,735	+0,062
	2	4	
2	−1,795	−1,731	+0,064
	3	3	
3	−1,792	−1,728	+0,064
	3	3	
4	−1,789	−1,725	+0,064
	3	4	
5	−1,786	−1,721	+0,065
	4	4	
6	−1,782	−1,717	+0,065
	3	3	
7	−1,779	−1,714	+0,065
	2	4	
8	−1,777	−1,710	+0,067
	4	4	
9	−1,773	−1,706	+0,067
	1	4	
10	−1,772	−1,702	+0,070
	3	3	
11	−1,769	−1,699	+0,070
	3	3	
12	−1,766	−1,696	+0,070
	3	4	
13	−1,763	−1,692	+0,069
	2	4	
14	−1,761	−1,688	+0,073
	3	3	
15	−1,758	−1,685	+0,073
	3	3	
16	−1,755	−1,682	+0,073
	4	4	
17	−1,751	−1,678	+0,073
	2	3	
18	−1,749	−1,675	+0,074
	1	4	
19	−1,748	−1,671	+0,077
	1	4	
20	−1,747	−1,667	+0,080
	4	3	
21	−1,743	−1,664	+0,079
	3	4	
22	−1,740	−1,660	+0,080
	4	4	
23	−1,736	−1,656	+0,080
	3	3	
24	−1,733	−1,653	+0,080
	1	3	
25	−1,732	−1,650	+0,082
	3	4	
26	−1,729	−1,646	+0,083
	4	4	
27	−1,725	−1,642	+0,083
	4	3	
28	−1,721	−1,639	+0,082
	4	4	
29	−1,717	−1,635	+0,082
	3	3	
30	−1,714	−1,632	+0,082
	3	4	
31	−1,711	−1,628	+0,083
	6	3	
1	−1,705	−1,625	+0,080
	Moyennes		
	+0,0030	+0,0035	+0,074

Pour Neuchâtel, la marche moyenne vaut + 0^{s},0035 et la moyenne des écarts ± 0^{s},0005. On voit que la réception de ces signaux est très bonne et que les erreurs dues à la transmission et à la réception sont faibles.

Cependant il y a une différence entre l'heure de Neuchâtel et l'heure de Rugby qui est de + 0^{s},062 le 1er janvier, de + 0^{s},080 le 1er février et qui vaut en moyenne + 0^{s},074. Des différences de plusieurs centièmes de secondes entre 2 stations horaires sont courantes. Le Bureau international de l'heure (BIH) qui centralise toutes les heures de réception des signaux horaires et les publie dans son Bulletin horaire, arrive à des chiffres encore plus forts. Au cours d'une année, la différence entre Neuchâtel et Rugby a varié de la manière suivante; nous ne donnons que les valeurs mensuelles moyennes:

		en s			en s
1952	Février	+ 0,053		Août	+ 0,007
	Mars	+ 0,042		Septembre	+ 0,017
	Avril	+ 0,037		Octobre	+ 0,042
	Mai	+ 0,026		Novembre	+ 0,041
	Juin	+ 0,018		Décembre	+ 0,047
	Juillet	+ 0,009	1953	Janvier	+ 0,074

Pour l'année entière, la différence vaut en moyenne + 0^{s},034, mais elle varie au cours de l'année.

A quoi sont dues ces différences? La différence systématique de + 0^{s},034 peut être due en partie à la différence de longitude conventionnelle entre Neuchâtel et Greenwich, mais la variation au cours de l'année est attribuable à une ou plusieurs autres causes, peut-être météorologiques.

Il est possible que dans la détermination de l'heure d'une ou des deux stations de Neuchâtel et de Greenwich subsistent des erreurs à caractère périodique dues, par exemple, à la réfraction latérale, à l'influence de la température sur la lunette et ses accessoires, etc.

Enfin, il se pourrait aussi, que la différence de longitude varie réellement, la terre étant susceptible de se déformer au cours de l'année. Cependant les variations trouvées semblent un peu fortes pour être provoquées par une pareille cause.

Utilisation de la fréquence de Droitwich. La station de T.S.F. de Droitwich émet pendant la journée une fréquence de 200 kc/s relativement stable et qui est contrôlée tous les jours à 10^{h}30 T.U. par l'Observatoire de Greenwich. Cette fréquence est captée par une des antennes de l'Observatoire de Neuchâtel et connectée sur les plaques de déflection d'un oscillographe cathodique en même temps que la fréquence de l'horloge à quartz à comparer.

Cette fréquence qui est de 100 kc/s est multipliée auparavant par 2 pour obtenir du 200 kc/s. La figure de Lissajous obtenue sur l'oscillographe est un cercle. Grâce à un dispositif spécial, un point de ce cercle est plus lumineux que les autres et si la fréquence de l'horloge est rigoureusement égale à celle de Droitwich, ce point lumineux reste immobile.

Dès qu'il existe une petite différence entre les 2 fréquences, le point lumineux décrit le cercle dans un sens

ou dans l'autre avec une vitesse d'autant plus grande que la différence de fréquence est grande. En désignant par T le temps que met le point lumineux pour décrire le cercle, on obtient la marche relative ΔM de l'horloge à quartz par rapport à l'horloge de Droitwich par la formule: $\Delta M = 432/T$, T étant exprimé en secondes et ΔM en millisecondes.

Le tableau ci-dessous donne les résultats des comparaisons de l'horloge HQ_2 à la fréquence de Droitwich pendant le mois de janvier 1953. La première colonne contient le jour du mois, la seconde T en secondes, la troisième la différence des fréquences de Droitwich et de HQ_2 exprimée en millisecondes ($D.–HQ_2$), la quatrième la correction de la fréquence de Droitwich fournie par l'Observatoire de Greenwich ($G.–D.$) qui est communiquée aux observatoires par les soins du service horaire de l'Observatoire de Greenwich, et la cinquième la marche de HQ_2 en millisecondes (ms), qui est égale à la somme des chiffres des colonnes 3 et 4.

Tableau V

1953 Janvier	T en s	$D.–HQ_2$ en ms	$G.–D.$ en ms	HQ_2 en ms
1	+ 57,6	+7,5	−3,4	+4,1
2	+ 65,4	+6,6	−3,1	+3,5
3	+ 63,5	+6,8	−3,3	+3,5
4	+ 64,5	+6,7	−3,4	+3,3
5	+ 54,0	+8,0	−4,4	+3,6
6	+ 56,1	+7,7	−4,2	+3,5
7	+ 62,6	+6,9	−3,5	+3,4
8	+ 61,7	+7,0	−3,5	+3,5
9	+ 58,4	+7,4	−3,9	+3,5
10	+ 56,1	+7,7	−4,1	+3,6
11	+ 60,0	+7,2	−4,0	+3,2
12	+ 60,0	+7,2	−4,0	+3,2
13	+ 60,0	+7,2	−3,9	+3,3
14	+ 61,7	+7,0	−3,9	+3,1
15	+ 60,8	+7,1	−4,3	+2,8
16	+ 56,8	+7,6	−4,3	+3,3
17	+227,4	+1,9	+1,3	+3,2
18	+216,0	+2,0	+1,1	+3,1
19	+172,8	+2,5	+0,6	+3,1
20	+240,0	+1,8	+1,1	+2,9
21	+254,1	+1,7	+1,5	+3,2
22	+160,0	+2,7	+0,6	+3,3
23	+196,4	+2,2	+0,7	+2,9
24	+160,0	+2,7	0,0	+2,7
25	+127,0	+3,4	+0,1	+3,5
26	+149,0	+2,9	+0,2	+3,1
27	+130,9	+3,3	−0,3	+3,0
28	+135,0	+3,2	−0,2	+3,0
29	+172,8	+2,5	+0,4	+2,9
30	+144,0	+3,0	−0,1	+2,9
31	+102,8	+4,2	−1,4	+2,8
			Moyenne	+3,23

D'après Droitwich la marche moyenne de l'horloge HQ_2 vaut donc + 0^s,0032 pour le mois de janvier 1953 avec un écart moyen de ± 0^s,0002. Cette comparaison est d'une grande précision et l'on peut même constater qu'au cours du mois la marche a légèrement diminué par suite de la dérive du quartz. Cependant, cette comparaison nous donne la marche instantanée et si cette dernière varie au cours de la journée on commet une erreur assez grande sur la marche en admettant comme marche diurne, la marche instantanée à 1030 h T.U. En réalité, il ne semble pas qu'il y ait de grandes variations au cours de la journée et la marche fournie par Droitwich joue bien avec les autres. En effet, nous avons trouvé:

Tableau VI

	Marche en s	Ecart en s
D'après nos déterminations de l'heure	+0,0035	± 0,005
D'après Rugby	+0,0030	± 0,008
D'après Droitwich	+0,0032	± 0,002

Précision d'une horloge par rapport à une autre. En comparant une horloge à quartz à une autre horloge par l'intermédiaire d'un comparateur de fréquences, on obtient sa marche par rapport à cette horloge de référence. Nous avons étudié la précision de cette marche relative dans un mémoire que la Société suisse de chronométrie publiera dans son Bulletin annuel pour 1953. Il résulte de cette étude qu'en admettant

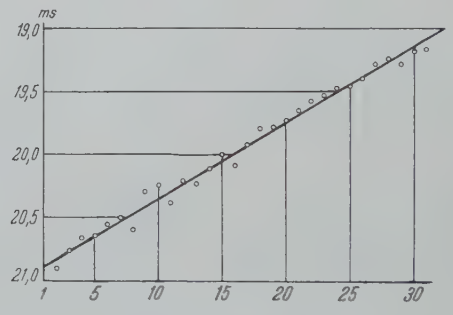


Fig. 9. Marche relative de l'horloge à quartz HQ_2 par rapport à l'horloge HQ_1 en janvier 1953. En abscisse: le jour du mois, en ordonnée: la marche relative exprimée en ms (millisecondes). Les cercles représentent les marches observées, la droite la marche calculée. En moyenne, la différence entre la marche observée et la marche calculée vaut ± 0,05 ms pour ce mois.

une fonction du second degré pour la correction de l'horloge exprimée en fontion du temps, les résidus entre les valeurs observées et calculées sont très faibles. En utilisant des comparaisons faites pendant 1 mois chaque jour à la même heure, les résidus, c'est-à-dire les différences entre les valeurs observées et calculées, atteignent au maximum 0,2 ms aussi bien pour la marche diurne que pour la correction relative (Fig. 9). Ce résultat montre que la correction d'une horloge est bien une fonction du second degré du temps et que les résidus sont tout à fait négligeables vis-à-vis de la précision d'une détermination de l'heure.

Summary

Time is measured by timekeepers the oldest of which are clepsydrae and sand-glasses. In the Middle Ages, the lamp timekeeper was used. The first foliot clocks appeared about 1360, and the first pendulum clock, planned by Huygens, in 1657. The diapason clock, which uses the vibrations of a tuning-fork, was built by JULES LISSAJOUS in 1857.

The crystal clock is the most modern timekeeper. It is based upon piezoelectricity discovered in 1880 by the CURIE brothers. Since 1921 quartz oscillators have been used for the control of frequencies.

The Observatory of Neuchâtel has two crystal clocks built by the Oscilloquartz department of Ebauches S.A. in Neuchâtel. The year regulated by a small quartz crystal, the frequency of which is of 100 c/s. To control a crystal clock, its correction is taken to be a function of the second degree of time, and each astronomical determination of time gives a dot on the curve representing the correction which is a parabola. By means of the method of least squares, we can determine the constants of this parabola; and the differences betwen the observed corrections and the computed corrections allow us to measure the variations of the earth's rotation.

It is also possible to compare the frequency of crystal clocks with the frequency of the broadcasting station at Droitwich in England. Precision of measurement is about 1/10,000 s. The precision of a clock compared with another clock measured by a frequency comparator, is very high. The daily error is never more than 0·2 ms.

Die Wirkung synaptotroper Substanzen auf gewisse efferente und afferente Strukturen des autonomen Nervensystems

Von H. KONZETT und E. ROTHLIN[1], Basel

Die Nikotinwirkung auf die Synapsen des vegetativen Systems, die in einer primären Erregung und sekundären Lähmung besteht, wurde von SCHMIEDEBERG schon 1870 am Herzvagus aus scharfsinnigen Experimenten erschlossen[2]; er lokalisierte den Nikotineffekt in die «Zwischenapparate» zwischen Vagusnerv und Vagusnerv-Endigung. LANGLEY gelang der Nachweis dieser typischen Nikotinwirkung 1889 am sympathischen Ganglion[3]. Mit Hilfe des Nikotintestes konnte LANGLEY in der Folge in systematischen Untersuchungen seine Lehre von den Umschaltstellen des autonomen Nervensystems, den Synapsen, begründen. So charakteristisch erwies sich die Nikotinwirkung auf die autonomen Ganglien, dass «nikotinartig» in der Folge ein fester Begriff für einen bestimmten Wirkungstypus wurde. Bei der Untersuchung der nikotinartigen Wirkung quaternärer Ammoniumbasen fanden BURN und DALE 1914 im Tetraäthylammonium eine Substanz mit nur lähmender Wirkung[4]. Dieser Befund wurde 1926 von HUNT[5] bestätigt. Aber erst durch die neuerliche eingehende Untersuchung der Tetraäthylammoniumverbindung von ACHESON und MOE (1945/46) wurde das allgemeine Interesse an ganglionär blockierenden Substanzen geweckt[6]. In den Methoniumverbindungen entdeckten PATON und ZAIMIS bald nachher (1948) ganglionär blockierende Substanzen von besonderer Wirksamkeit[1].

Weder Nikotin noch die anderen bisher bekannten *synaptotropen*, das heisst an vegetativen Ganglien wirksamen Substanzen entfalten ihre Wirkung ausschliesslich an den synaptischen Strukturen. Am Ganztier kann daher der ganglionäre Effekt im Rahmen der Gesamtwirkung maskiert sein. Zum Studium der reinen synaptotropen Wirkung sind deshalb Versuche an einem *isolierten Ganglion* vorzuziehen.

Infolge anatomisch günstiger Verhältnisse ist es möglich, das *obere sympathische Halsganglion der Katze isoliert zu durchströmen* und auf diese Weise Pharmaka elektiv an die Synapsen heranzubringen. Die so applizierten Substanzen können an den präganglionären Nervenendigungen, an den Ganglienzellen selbst und an den hier beginnenden postganglionären Fasern wirken. Werden die präganglionären Nervenendigungen durch eine dem Durchströmungsexperiment vorangegangene Durchtrennung der präganglionären Fasern zur Degeneration gebracht, so ist die Wirkung der mit der Durchströmungsflüssigkeit zugeführten Pharmaka auf das postganglionäre Neuron beschränkt, nämlich auf die Ganglienzellen und den Beginn der postganglionären Fasern. Zur Erfassung der an den ganglionären Synapsen ausgelösten Wirkungen können die Aktionsströme von den postganglionären Nervenfasern abgeleitet oder die Reaktion eines von diesen Nerven versorgten Erfolgsorgans gemessen werden.

[1] Pharmakologisches Laboratorium der Sandoz AG., Basel.

[2] Zit. bei W. HEUBNER, Arch. exp. Pathol. *204*, 33 (1947).

[3] J. N. LANGLEY und W. L. DICKINSON, Proc. Roy. Soc. *46*, 423 (1889).

[4] J. H. BURN und H. H. DALE, J. Pharm. exp. Therap. *6*, 417 (1914/15).

[5] R. HUNT, J. Pharm. exp. Therap. *28*, 367 (1926).

[6] G. H. ACHESON und G. K. MOE, J. Pharm. exp. Therap. *87*, 220 (1946).

[1] W. D. M. PATON und E. J. ZAIMIS, Nature *162*, 810 (1948).

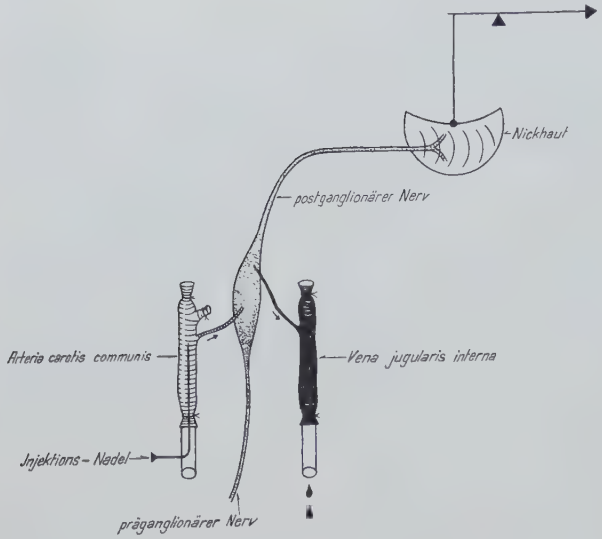


Abb. 1. Das isoliert durchströmte obere Halsganglion der Katze mit der Nickhaut als Testorgan (siehe Text).

Das isoliert durchströmte obere Halsganglion der Katze mit der Nickhaut als Testorgan (siehe Abb. 1) erweist sich als ein geeignetes Modell zum Studium synaptotroper Effekte (Methode nach Kibjakow[1]). Das Ganglion wird von der Arteria carotis communis aus, nach Abbindung aller Äste ausser den zum Ganglion führenden, mit Locke-Lösung durchströmt, die aus der Vena jugularis interna oder aus einer tieferen, zur Vena vertebralis ziehenden Vene wieder abfliesst, ohne zu anderen Organen zu gelangen. Das Ganglion kann durch chemische Reize (ganglionnahe Injektion von Wirkstoffen) oder durch elektrische Reizung der präganglionären Nervenfasern erregt werden. Über die intakt gebliebenen postganglionären Nervenfasern gelangt der Reiz zur Nickhaut und bewirkt hier eine Verkürzung der glatten Muskulatur. Die Nickhautkontraktionen lassen sich quantitativ messen und dienen zur Auswertung der ganglionären Wirksamkeit der untersuchten Substanzen. Wird der Halssympathicus 1–4 Wochen vor dem Durchströmungsexperiment (aseptisch) durchschnitten, so zeigt das «denervierte» Ganglion eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber den meisten Wirkstoffen[2].

[1] A. W. Kibjakow, Pflügers Arch. *232*, 432 (1933).
[2] W. B. Cannon, Amer. J. Med. Sci. *198*, 737 (1939).

Am *isoliert durchströmten oberen Halsganglion der Katze* mit der Nickhaut als Testorgan sind im Lauf der letzten Jahre eine Reihe von *Wirkstoffen* auf ihre *synaptotropen Eigenschaften* untersucht worden. Diese sind teils fördernder, teils hemmender Art.

Die *fördernden Eigenschaften* äussern sich an der Nickhaut «manifest» oder bleiben «latent». Um eine manifest erregende Wirkung handelt es sich, wenn die Ganglienzellen direkt erregt werden und eine Nickhautkontraktion erfolgt. Wird hingegen unter dem Einfluss gewisser Stoffe lediglich der Effekt von Acetylcholin und/oder anderen ganglionären Reizmitteln verstärkt, so liegt eine latent erregende Wirkung vor. Um diese an der Nickhaut sichtbar werden zu lassen, ist die nachfolgende Verabreichung eines manifesten Ganglienerregers oder Reizung des präganglionären Nerven notwendig.

Die *hemmenden Eigenschaften* sind dadurch gekennzeichnet, dass bei präganglionärer Reizung die Bildung des Reizüberträgerstoffes an den Nervenendigungen ausbleibt (zum Beispiel durch Lokalanästhetika[1]) oder dass die Ganglienzellen gegenüber der Reizwirkung körpereigener und körperfremder Substanzen weniger empfindlich oder unerregbar werden (zum Beispiel durch Salze quaternärer Basen[2]). Zum Nachweis dieser Hemmwirkung, die am durchströmten oberen Halsganglion mit der Nickhaut als Testorgan latent ist, müssen die synaptischen Strukturen chemisch oder elektrisch gereizt werden. Der Hemmeffekt ist dann an der Abschwächung der Reizwirkung festzustellen.

In die Gruppe der *am durchströmten Ganglion manifest fördernden Substanzen* gehören so verschiedenartige Substanzen und Körperklassen, wie Acetylcholin[3], Cholin[4], Cholazyl[5], Nikotin[6], Lobelin[7], organische Phosphatverbindungen, wie ATP und Kreatinphosphat[8], anorganische Phosphate[8], Natriumcitrat[8], KCl[6],

[1] A. M. Harvey, Bull. J. Hopkins Hosp. *65*, 223 (1939).
[2] T. C. Chou und F. J. de Elio, Brit. J. Pharmacol. *2*, 268 (1947).
[3] W. Feldberg und J. H. Gaddum, J. Physiol. *81*, 305 (1934). – W. Feldberg und A. Vartiainen, J. Physiol. *83*, 103 (1935). – F. Th. Brücke, Arch. exp. Pathol. *177*, 532 (1935).
[4] W. Feldberg und A. Vartiainen, J. Physiol. *83*, 103 (1935). – F. Th. Brücke, Arch. exp. Pathol. *177*, 532 (1935).
[5] F. Th. Brücke. Arch. exp. Pathol. *177*, 532 (1935).
[6] W. Feldberg und A. Vartiainen, J. Physiol. *83*, 103 (1935).
[7] H. Konzett, Arch. intern. Pharmacodyn. *85*, 446 (1951).
[8] W. Feldberg und C. O. Hebb, J. Physiol. *107*, 210 (1948).

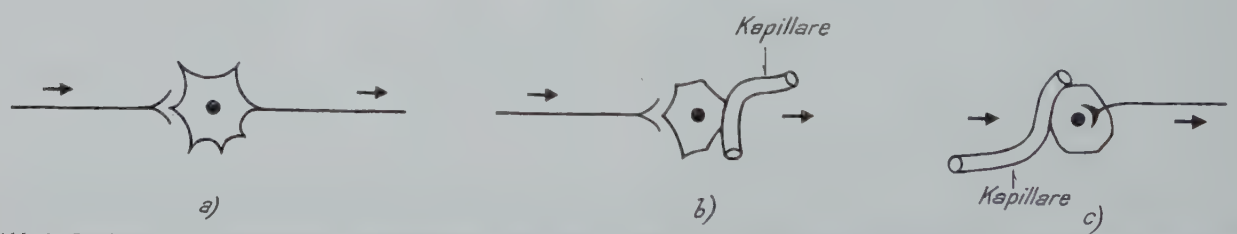


Abb. 2. Strukturen des autonomen Nervensystems (schematisch, siehe Text). *a* Sympathisches Ganglion: Erregungsübertragung von der präganglionären Nervenfaser auf die Ganglienzelle und Fortleitung in der postganglionären Nervenfaser. *b* Nebennierenmark: Erregungsübertragung von der präganglionären Nervenfaser (N. splanchnicus) auf die Markzelle und Freisetzung von Adrenalin ins Blut. *c* Glomus caroticum: Erregungsübertragung von der Epitheloidzelle, die auf Änderungen der Blutbeschaffenheit anspricht, auf die afferente Nervenfaser.

NH_4Cl[1], $BaCl_2$[2], Pilocarpin[2], Veratrumalkaloide[3], Salze quaternärer Basen, wie von Tetramethylammonium[4] und dem muskarinähnlichen Äthyl-trimethylammoniumpropandiol[5], und gelegentlich Histamin[6]. *Latent fördernde Substanzen* am durchströmten Ganglion sind Physostigmin[7], Adrenalin[8], Noradrenalin und gewisse Sympathikomimetika[9], herzwirksame Glykoside[10], Morphin[11], Coffein[4], ausserdem in bestimmter Dosierung Lobelin[12], gewisse Veratrumalkaloide[3] und Histamin[6].

In der Gruppe der *am durchströmten Ganglion hemmenden Substanzen* finden sich zunächst einmal gewisse erregende Substanzen, wenn sie entsprechend hoch dosiert werden, wie Acetylcholin[13], Cholin[14], Cholazyl[15], Nikotin[14], Lobelin[12], Physostigmin[14], Tetramethylammonium[4], herzwirksame Glykoside[10], gewisse Veratrumalkaloide[4], unter bestimmten Bedingungen auch Adrenalin[16], Noradrenalin[17], ausserdem Atropin[18], Lokalanästhetika[19], Analgetika[11], Salze quaternärer Basen, wie Tetraäthylammoniumbromid[20], Butylscopolamin[4], Bis-triäthylammonium-Verbindungen[20], Bis-trimethylammonium-Verbindungen[21], d-Tubocurarin und synthetische curareähnliche Körper[22], Schlafmittel, wie die Barbiturate Luminal[23], Veronal[24], Evipan[23], Prominal[24], Thiothyr[24] und Pentothal[24], Chloralhydrat[25] und Urethan[1], Diphenylhydantoin[2], Antihistaminika[3], Gallensäuren[4], KCN[5], Essigsäure[5], Chinidin[6], Chinin[2], Paludrin[7].

Eine Besonderheit hinsichtlich der Wirkung von Tetraäthylammoniumchlorid am denervierten Ganglion verdient Erwähnung. Entsprechend dem CANNONschen Gesetz der Denervation[8] sind im allgemeinen denervierte Organe empfindlicher gegenüber Wirkstoffen als innervierte Organe. Diese Regel trifft am durchströmten oberen Halsganglion für Tetraäthylammoniumchlorid nicht zu[9]. Das denervierte Ganglion ist im Gegenteil unempfindlicher gegenüber Tetraäthylammoniumchlorid als das innervierte[9]. Auch gegenüber Hexamethonium ist das denervierte sympathische Ganglion sehr unempfindlich[10]. Worauf dieses merkwürdige Verhalten beruht, ist noch nicht aufgeklärt.

Im folgenden soll nicht das ganze ausserganglionäre Wirkungsspektrum synaptotroper Substanzen besprochen, sondern nur ihr unmittelbar ganglionärer Effekt in Beziehung zur Wirkung auf gewisse andere reizbeantwortende Strukturen des vegetativen Nervensystems gesetzt werden (siehe Abb. 2).

Vergleicht man zum Beispiel die am isoliert durchströmten Ganglion geprüfte Wirkung der synaptotropen Substanzen mit ihrer *Wirkung auf das Nebennierenmark* (Förderung bzw. Hemmung der Adrenalinausschüttung), so ergibt sich einerseits eine auffällige Übereinstimmung. Das ist leicht verständlich, da das Nebennierenmark entwicklungsgeschichtlich aus der Keimanlage der sympathischen Ganglien entstanden ist. Die chromaffinen Zellen sind nämlich ebenso wie die sympathischen Ganglienzellen aus der indifferenten Anlage der Primitivganglien, den Sympathogonien, hervorgegangen[11]. Das Nebennierenmark ist somit gewissermassen ein umgewandeltes Ganglion mit spezifischer sekretorischer Funktion[12]. Die das Nebennierenmark versorgenden präganglionären Fasern im Nervus splanchnicus sind ebenso cholinergischer Natur wie die präganglionären Nerven sympathischer Ganglien[13]. In der pharmakologischen Beeinflussbarkeit von sympathischen Ganglienzellen und Nebennierenmark bestehen aber anderseits doch auch trotz des ge-

[1] J. BANISTER, C. O. HEBB und H. KONZETT, J. Physiol. *110*, 13 P (1949).
[2] N. AMBACHE, J. Physiol. *110*, 164 (1949).
[3] H. KONZETT und E. ROTHLIN, Wien. klin. Wschr. *64*, 638 (1952); unveröffentlichte Versuche (1951 und 1952).
[4] H. KONZETT und E. ROTHLIN, unveröffentlichte Versuche (1951 und 1952).
[5] N. AMBACHE, J. Physiol. *110*, 145 (1949).
[6] H. KONZETT, J. Mt. Sinai Hospital *19*, 149 (1952).
[7] W. FELDBERG und J. H. GADDUM, J. Physiol. *81*, 305 (1934). W. FELDBERG und A. VARTIAINEN, J. Physiol. *83*, 103 (1935).
[8] E. BÜLBRING, J. Physiol. *103*, 55 (1944). – H. KONZETT, Helv. physiol. Acta *8*, 245 (1950).
[9] H. KONZETT, Helv. physiol. Acta *8*, 245 (1950).
[10] H. KONZETT und E. ROTHLIN, Arch. intern. Pharmacodyn. *89*, 343 (1952).
[11] C. O. HEBB und H. KONZETT, Quart. J. exp. Physiol. *35*, 213 (1949).
[12] H. KONZETT, Arch. intern. Pharmacodyn. *85*, 446 (1951).
[13] W. FELDBERG und A. VARTIAINEN, J. Physiol. *83*, 103 (1935). – F. TH. BRÜCKE, Arch. exp. Pathol. *177*, 532 (1935).
[14] W. FELDBERG und A. VARTIAINEN, J. Physiol. *83*, 103 (1935).
[15] F. TH. BRÜCKE, Arch. exp. Pathol. *177*, 532 (1935).
[16] E. BÜLBRING, J. Physiol. *103*, 55 (1944). – H. KEWITZ und H. REINERT, Arch. exp. Pathol. *215*, 547 (1952).
[17] H. KEWITZ und H. REINERT, Arch. exp. Pathol. *215*, 547 (1952).
[18] N. K. DUTTA, Brit. J. Pharmacol. *4*, 197 (1949). – H. KONZETT und E. ROTHLIN, Helv. physiol. Acta *7*, C 46 (1949).
[19] A. M. HARVEY, Bull. J. HOPKINS Hosp. *65*, 223 (1939). – N. K. DUTTA, Brit. J. Pharmacol. *4*, 197 (1949).
[20] T. C. CHOU und F. J. DE ELIO, Brit. J. Pharmacol. *2*, 268 (1947).
[21] W. D. M. PATON und E. J. ZAIMIS, Brit. J. Pharmacol. *6*, 155 (1951).
[22] G. L. BROWN und W. FELDBERG, J. Physiol. *86*, 10 P (1936). – E. BÜLBRING und F. DEPIERRE, Brit. J. Pharmacol. *4*, 22 (1949).
[23] F. BRÜCKE, W. MACHO und G. WERNER, Wien. klin. Wschr. *59*, 537 (1947). – H. KEWITZ und H. REINERT, Arch. exp. Pathol. *215*, 547 (1952).
[24] H. KEWITZ und H. REINERT, Arch. exp. Pathol. *215*, 547 (1952).
[25] F. BRÜCKE, W. MACHO und G. WERNER, Wien. klin. Wschr. *59*, 537 (1947).

[1] F. BRÜCKE, W. MACHO und G. WERNER, Wien. klin. Wschr. *59*, 537 (1947).
[2] H. KEWITZ und H. REINERT, Arch. exp. Pathol. *215*, 547 (1952).
[3] N. K. DUTTA, Brit. J. Pharmacol. *4*, 281 (1949). – H. KONZETT und E. ROTHLIN, unveröffentlichte Versuche (1951 und 1952).
[4] H. KONZETT und E. ROTHLIN, Helv. physiol. Acta *9*, 177 (1951).
[5] H. KONZETT und E. ROTHLIN, Wien. klin. Wschr. *64*, 638 (1952).
[6] N. K. DUTTA, Brit. J. Pharmacol. *4*, 197 (1949).
[7] J. R. VANE, Brit. J. Pharmacol. *4*, 14 (1949).
[8] W. B. CANNON, Amer. J. Med. Sci. *198*, 737 (1939).
[9] G. K. MOE und H. KONZETT, Fed. Proc. *9*, 302 (1950). – H. KONZETT, G. K. MOE und E. ROTHLIN, Helv. physiol. Acta *8*, C 25 (1950).
[10] W. L. M. PERRY, Persönliche Mitteilung (1952).
[11] A. KOHN, Arch. mikroskop. Anatomie *62*, 263 (1903).
[12] T. R. ELLIOTT, J. Physiol. *46*, 285 (1913).
[13] W. FELDBERG, B. MINZ und H. TSUDZIMURA, J. Physiol. *81*, 286 (1934).

meinsamen Ursprungs erhebliche Unterschiede, auf die einzugehen ist.

Bei der Wirkung auf sympathische Ganglien und das Nebennierenmark handelt es sich um Effekte auf Strukturen des *efferenten vegetativen Systems*. Vielfältige Beobachtungen liegen aber auch über die Wirksamkeit synaptotroper Substanzen an *afferenten Nervenstrukturen* vor, die mit dem vegetativen System anatomisch nah und funktionell eng verbunden sind. Sie betreffen das *Chemorezeptorensystem im Glomus caroticum* vor allem sowie die *Rezeptoren* für den Bezold-Jarisch-Effekt im Herzen.

Das Glomus caroticum stellt mit seinen Epitheloidzellen und dem reichen Kapillarnetz einen spezifisch sensorischen Apparat dar, dessen Erregung über Synapsen auf Nervenfasern übertragen wird, die im N. glossopharyngeus zum verlängerten Mark ziehen[1]. Hier erreicht dann der Impuls das Atem- sowie die Herz- und Kreislaufzentren.

Die sensiblen Rezeptoren für den Bezold-Jarisch-Effekt sind aus der Vielzahl nervöser Elemente (Nervenfasern und -endigungen) im Herzen morphologisch bisher noch nicht herausgefunden worden[2].

Der Effekt synaptotroper Wirkstoffe auf diese Strukturen soll besprochen und ein Vergleich mit der Wirkung am sympathischen Ganglion gezogen werden.

Die Abbildung 2 skizziert die Synapse in einem sympathischen Ganglion (*a*), im Nebennierenmark (*b*), sowie im Glomus caroticum (*c*). Bei den Rezeptoren für den Bezold-Jarisch-Effekt im Herzen ist eine Synapse offenbar nicht vorhanden.

1. *Synaptotrope Wirkstoffe und Nebennierenmark*

Die Tabelle I zeigt eine Übereinstimmung hinsichtlich fördernder Eigenschaften am Halsganglion (Nickhautkontraktion) und am Nebennierenmark (Adrenalin- bzw. Noradrenalinausschüttung) für Acetylcholin, Cholin, Cholazyl, Nikotin, Lobelin, KCl, Pilocarpin, Tetramethylammonium, Histamin, Veratrumalkaloide und Morphin.

Während es sich bei Acetylcholin, Nikotin, Lobelin, KCl und Tetramethylammonium um typische Erregungsmittel für die cholinergischen Synapsen des sympathischen Ganglions handelt, ist das bei den übrigen angeführten Mitteln nicht im gleichen Ausmass der Fall. Immerhin kann am isoliert durchströmten Halsganglion der Katze die manifest erregende Wirkung von Histamin gelegentlich, seine latent erregende Wirkung aber häufig nachgewiesen werden[3]. Was die Veratrumalkaloide (Veratridin, Protoveratrin, Germerin) anbelangt, so verstärken sie am Halsganglion in kleinen Dosen die Acetylcholinwirkung, erregen in mittleren Dosen direkt die sympathischen Ganglien-

[1] F. de Castro, Acta physiol. Scand. *22*, 14 (1951).
[2] A. Jarisch, Arch. Kreislaufforsch. *17*, 260 (1940).
[3] H. Konzett, J. Mt. Sinai Hospital *19*, 149 (1952).

Tabelle I

Wirkstoffe am *isoliert durchströmten oberen Halsganglion* und am *Nebennierenmark*

Ganglion	Nebennierenmark
Erregend	
(manifeste Wirkung)	
Acetylcholin[1]	Acetylcholin[11]
Cholin[2]	Cholin[12]
Cholazyl[3]	Cholazyl[13]
Nikotin[4]	Nikotin[14]
Lobelin[5]	Lobelin[15]
KCl[4]	KCl[16]
Pilocarpin[6]	Pilocarpin[17]
Tetramethylammonium[7]	Tetramethylammonium[18]
Histamin[8]	Histamin[19]
Veratrumalkaloide[9]	Veratrumalkaloide[20]
(latente Wirkung)	
Morphin[10]	Morphin[21]
	KCN[22]
	Tetraäthylammonium[23]
	Gallensäuren[24]
	Antihistaminika[16]
Hemmend	
Atropin[25]	Atropin[11]
KCN[26]	
Tetraäthylammonium[27]	
Gallensäuren[28]	
Antihistaminika[29]	

[1] W. Feldberg und J. H. Gaddum, J. Physiol. *81*, 305 (1934). – W. Feldberg und A. Vartiainen, J. Physiol. *83*, 103 (1935). – F. Th. Brücke, Arch. exp. Pathol. *177*, 532 (1935).
[2] W. Feldberg und A. Vartiainen, J. Physiol. *83*, 103 (1935). – F. Th. Brücke, Arch. exp. Pathol. *177*, 532 (1935).
[3] F. Th. Brücke, Arch. exp. Pathol. *177*, 532 (1935).
[4] W. Feldberg und A. Vartiainen, J. Physiol. *83*, 103 (1935).
[5] H. Konzett, Arch. intern. Pharmacodyn. *85*, 446 (1951).
[6] N. Ambache, J. Physiol. *110*, 164 (1949).
[7] H. Konzett und E. Rothlin, unveröffentlichte Versuche (1951 und 1952).
[8] H. Konzett, J. Mt. Sinai Hospital *19*, 149 (1952).
[9] H. Konzett und E. Rothlin, Wien. klin. Wschr. *64*, 638 (1952); unveröffentlichte Versuche (1951 und 1952).
[10] C. O. Hebb und H. Konzett, Quart. J. exp. Physiol. *35*, 213 (1949).
[11] W. Feldberg und B. Minz, Arch. exp. Pathol. *163*, 66 (1932).
[12] S. Glaubach und E. P. Pick, Arch. exp. Pathol. *110*, 212 (1926). – P. Gutmann, Arch. exp. Pathol. *166*, 612 (1932).
[13] S. Glaubach und E. P. Pick, Arch. exp. Pathol. *110*, 212 (1926).
[14] W. B. Cannon, J. C. Aub und C. A. L. Binger, J. Pharmacol. exp. Therap. *3*, 379 (1912).
[15] B. A. Houssay und E. A. Molinelli, C. r. Soc. Biol. *93*, 1126 (1925).
[16] N. Emmelin und A. Muren, Acta physiol. Scand. *17*, 345 (1949).
[17] H. H. Dale und P. P. Laidlaw, J. Physiol. *45*, 1 (1912). – W. Feldberg, B. Minz und H. Tsudzimura, J. Physiol. *81*, 286 (1934).
[18] F. Eichholtz, Arch. exp. Pathol. *99*, 172 (1923).
[19] J. Szczygielski, Arch. exp. Pathol. *166*, 319 (1932).
[20] A. J. Kusnetzow, Z. ges. exp. Med. *43*, 679 (1926).
[21] B. A. Houssay, J. T. Lewis und E. A. Molinelli, C. r. Soc. Biol. *99*, 1408 (1928).
[22] E. Bülbring, J. H. Burn und F. J. de Elio, J. Physiol. *107*, 222 (1948).

zellen und wirken in noch höherer Dosierung lähmend[1]; die Reizwirkung am Ganglion hat somit ihre Entsprechung im adrenalinfreisetzenden Effekt am Nebennierenmark. Morphin endlich hat nur in dem durch präganglionäre Nervendurchschneidung (Denervation) überempfindlich gemachten sympathischen Ganglion eine verstärkende Wirkung auf den Acetylcholineffekt[2]; dieser latente Effekt ist aber jedenfalls richtungsgleich mit der Wirkung auf die Nebennierenmarkzellen.

Eine deutliche Diskrepanz der Wirkung auf das isolierte sympathische Halsganglion und das Nebennierenmark wird bei innerer (durch KCN bedingter) oder äusserer Hypoxie sowie bei Tetraäthylammonium, bei den Gallensäuren und bei den Antihistaminika auffällig.

Während KCN am Halsganglion in kleinen Dosen (1–10 μg) wirkungslos bleibt, in höheren Dosen aber die Wirkung von Acetylcholin abschwächt[3], ist seine Wirkung auf das Nebennierenmark erregend, das heisst adrenalinausschüttend[4]. Dasselbe gegensätzliche Verhalten am isolierten Halsganglion und am Nebennierenmark fällt auch bei kurzdauernder Unterbrechung der äusseren Sauerstoffzufuhr auf[5]. Hier liegt offenbar ein Wirkungsunterschied vor, der wohl mit der verschiedenen Empfindlichkeit gegenüber Sauerstoffmangel zusammenhängt. Die sympathischen Ganglienzellen sind ausserordentlich resistent gegenüber Sauerstoffmangel; während einer kurzdauernden Sauerstoffeinschränkung verlieren sie ihre Funktionsfähigkeit nicht[6]. Bei länger dauernder Unterbrechung der Sauerstoffzufuhr kommt es zu einer reversiblen Lähmung der Ganglienzellen. Selbst nach einstündiger Unterbrechung der Sauerstoffzufuhr können sich diese synaptischen Strukturen wieder erholen und leistungsfähig werden[6]. Der Sympathicus ist demnach in seinem efferenten Anteil gegenüber der Schädlichkeit hyp- und anoxischer Zustände weitgehend gesichert. Das Nebennierenmark hingegen als Organ mit reichlicher Durchblutung, hohem Sauerstoffverbrauch und besonderer Bedeutung für die Notfallfunktion erweist sich gegenüber Sauerstoffmangel empfindlicher[1].

Unterbrechung der Blutzufuhr zu dem *in situ* belassenen oberen Halsganglion der Katze kann allerdings bei Einhaltung bestimmter Reizqualitäten die synaptische Übertragung präganglionärer Reize *vorübergehend* erleichtern, bevor die Reizübertragung im Ganglion gelähmt wird[2]. Das gilt unter bestimmten Bedingungen offenbar auch für das isoliert durchströmte Ganglion stellatum[3]. Am isoliert durchströmten oberen Halsganglion aber haben wir eine Verstärkung des Effektes ganglionärer Wirkstoffe unter dem Einfluss äusseren oder inneren Sauerstoffmangels nicht beobachtet.

Tetraäthylammonium, das am isoliert durchströmten Halsganglion nur blockierend und nicht erregend wirkt[4], vermag in hohen Dosen eine Freisetzung von Nebennierenmarkhormonen auszulösen[5]. Diese quaternäre Base hat demnach neben ihrer vorwiegend ganglionär blockierenden Wirksamkeit auch erregende Eigenschaften, die allerdings nur unter bestimmten Bedingungen zum Vorschein kommen.

Was die Gallensäuren (Glykocholsäure, Taurocholsäure, Desoxycholsäure) anbelangt, so wirken sie in verhältnismässig grossen Dosen am Ganglion lähmend; lediglich die Cholsäure kann gelegentlich die Acetylcholinwirkung verstärken[6]. Das Nebennierenmark hingegen wird durch Gallensäuren (Glyko-, Tauro-, Desoxycholsäure) zur Abgabe von Adrenalin angeregt[7]. Diese letztere Wirkung soll, ähnlich wie bei Lysolecithin, mit der «lytischen» Wirkung der Gallensäuren auf die Zellen des Nebennierenmarkes zusammenhängen[7]; ob die Gallensäuren bei den Durchströmungsversuchen an den sympathischen Ganglienzellen ihre Hemmwirkung über einen ähnlichen Mechanismus ausüben, kann nicht gesagt werden.

Die Antihistaminika wirken auf das sympathische Ganglion derart, dass die Acetylcholineffekte abgeschwächt werden[8]. Am Nebennierenmark verhindern sie in kleinen Dosen die Adrenalinfreisetzung durch Histamin, nicht aber die Adrenalinfreisetzung durch Acetylcholin[7]. Hinsichtlich der Beeinflussung der Acetylcholinwirkung zeigen die Antihistaminika demnach am sympathischen Ganglion ein anderes Verhalten als am Nebennierenmark. Worauf das beruht, kann vorderhand nicht erklärt werden. Vielleicht hängt es damit zusammen, dass manche Antihistaminika (in

[1] H. Konzett und E. Rothlin, Wien. klin. Wschr. *64*, 638 (1952); unveröffentlichte Versuche (1951 und 1952).
[2] C. O. Hebb und H. Konzett, Quart. J. exp. Physiol. *35*, 213 (1949).
[3] H. Konzett und E. Rothlin, Wien. klin. Wschr. *64*, 638 (1952).
[4] E. Bülbring, J. H. Burn und F. J. de Elio, J. Physiol. *107*, 222 (1948).
[5] H. Konzett und E. Rothlin, Wien. klin. Wschr. *64*, 638 (1952). – E. Bülbring, J. H. Burn und F. J. de Elio, J. Physiol. *107*, 222 (1948).
[6] D. W. Bronk, J. Neurophysiol. *2*, 380 (1939).

[1] E. Bülbring, J. H. Burn und F. J. de Elio, J. Physiol. *107*, 222 (1948).
[2] D. Bargeton, Amer. J. Physiol. *121*, 261 (1938).
[3] D. W. Bronk und M. G. Larrabee, Amer. J. Physiol. *119*, 279 (1937). – J. M. Posternak, M. G. Larrabee und D. W. Bronk, Fed. Proc. *6*, 182 (1947).
[4] T. C. Chou und F. J. de Elio, Brit. J. Pharmacol. *2*, 268 (1947). – H. Konzett, G. K. Moe und E. Rothlin, Helv. physiol. Acta *8*, C 25 (1950).
[5] J. H. Page, Amer. J. Physiol. *158*, 403 (1949). – C. A. Stone, G. E. Entwisle und E. R. Loew, J. Pharm. exp. Therap. *101*, 34 (1951).
[6] H. Konzett und E. Rothlin, Helv. physiol. Acta *9*, 177 (1951).
[7] N. Emmelin und A. Muren, Acta physiol. Scand. *17*, 356, 345 (1949).
[8] N. K. Dutta, Brit. J. Pharmacol. *4*, 281 (1949). – H. Konzett und E. Rothlin, unveröffentlichte Versuche (1951 und 1952).

[23] J. H. Page, Amer. J. Physiol. *158*, 403 (1949). – C. A. Stone, G. E. Entwisle und E. R. Loew, J. Pharm. exp. Therap. *101*, 34 (1951).
[24] N. Emmelin und A. Muren, Acta physiol. Scand. *17*, 356 (1949).
[25] N. K. Dutta, Brit. J. Pharmacol. *4*, 197 (1949). – H. Konzett und E. Rothlin, Helv. physiol. Acta *7*, C 46 (1949).
[26] H. Konzett und E. Rothlin, Wien. klin. Wschr. *64*, 638 (1952).
[27] T. C. Chou und F. J. de Elio, Brit. J. Pharmacol. *2*, 268 (1947).
[28] H. Konzett und E. Rothlin, Helv. physiol. Acta *9*, 177 (1951).
[29] N. K. Dutta, Brit. J. Pharmacol. *4*, 281 (1949). – H. Konzett und E. Rothlin, unveröffentlichte Versuche (1951 und 1952).

höherer Dosierung) eine direkte Wirkung auf das Nebennierenmark haben und die Freisetzung von Adrenalin auslösen[1].

Atropin hemmt den Acetylcholineffekt sowohl am sympathischen Ganglion[2] wie am Nebennierenmark[3]. Bemerkenswert ist, dass am isoliert durchströmten sympathischen Halsganglion Atropin stärker blokkierend wirkt als die quaternäre Butylverbindung von Scopolamin, das Butylscopolaminiumbromid[4], das seinerseits am Ganztier eine selektiv blockierende Wirkung auf vagale Ganglien aufweist, die dem Atropin weitgehend fehlt[5]. Wie sich Butylscopolamin am Nebennierenmark verhält, ist nicht untersucht.

2. *Synaptotrope Wirkstoffe und Chemorezeptorensystem des Glomus caroticum*

Das Ganglion cervicale superius und das Glomus caroticum unterscheiden sich in ihrer Funktion wesentlich voneinander. Werden im einen Fall wie über ein Relais Impulse vom Zentrum zu peripheren Organen geleitet, so sendet im anderen Fall ein empfindliches peripheres Organ Signale an zentrale Regulationsstellen. Während es sich im Ganglion cervicale superius um eine einfache, im zentralen und autonomen Nervensystem weit verbreitete Einrichtung handelt, nämlich um eine Synapse oder Umschaltstelle, liegen im Glomus caroticum (und in ähnlichen afferenten Strukturen wie im Paraganglion aorticum) besonders differenzierte afferente Strukturen vor[6]. Diese werden vom arteriellen Blut in sinusartigen Kapillaren umströmt und sind dadurch besonders geeignet, geringfügige Änderungen in der Blutbeschaffenheit, zum Beispiel hinsichtlich Sauerstoffsättigung, wahrzunehmen, an Atem-, Herz- und Gefässzentren entsprechende Signale zu geben und damit reflektorisch Atmung und Kreislauf zu beeinflussen[6]. Die Sauerstoffabnahme im arteriellen Blut ist der adäquate Reiz für die Zellen des Glomus caroticum[7]. Cyanide und Sulfide, die über eine Blockierung der Zellfermente die Sauerstoffaufnahme verhindern, sind spezifische Reizstoffe für die Chemorezeptoren des Carotissinus[7]. Auf die Ganglienzellen im efferenten Schenkel des Sympathicus hingegen wirkt, wie schon erwähnt, äusserer oder innerer (durch KCN bedingter) Sauerstoffmangel nicht[8] oder höchstens vorübergehend[9] erregend.

Es ist nun bemerkenswert, dass bestimmte Substanzen gleichsinnige Wirkungen auf die Ganglienzellen im oberen sympathischen Halsganglion *und* auf den Chemorezeptorenapparat im Glomus caroticum trotz der Verschiedenheit der Funktion beider Strukturen ausüben (siehe Tab. II). Das gilt für erregende und hemmende Wirkstoffe. Acetylcholin, Nikotin, Lobelin und KCl haben eine elektiv erregende Wirkung sowohl auf die sympathischen Ganglienzellen[1] wie auf die Chemorezeptoren im Glomus caroticum[2]. Dieser pharmakologische Befund hat zur Annahme geführt, dass im afferenten Chemorezeptorensystem des Glomus caroticum eine Synapse ebenso vorkomme wie im efferenten Teil vegetativer Nerven[3]. Histologische Untersuchungen haben dann tatsächlich eine Synapse zwischen den epitheloiden Zellen und den afferenten Fasern im Glomus caroticum ergeben, deren Struktur gewisse Ähnlichkeiten mit derjenigen von Synapsen im efferenten Schenkel des vegetativen Systems aufweist[4].

Ausser den schon angeführten synaptotropen Wirkstoffen haben auch Veratrumalkaloide eine erregende Wirkung auf das Chemorezeptorensystem[5] und auf das sympathische Ganglion[6]. Desgleichen wirken ATP und Natriumcitrat erregend auf beide Strukturen[7].

Zu den sowohl am isolierten oberen Halsganglion wie am Chemorezeptorensystem hemmenden Substanzen gehören Atropin[8], Tetraäthylammonium[9], Hexamethonium[10], Lokalanästhetika[11], Curarin[12] und Essigsäure[13].

[1] N. Emmelin und A. Muren, Acta physiol. Scand. *17*, 345 (1949).
[2] N. K. Dutta, Brit. J. Pharmacol. *4*, 197 (1949). – H. Konzett und E. Rothlin, Helv. physiol. Acta *7*, C 46 (1949).
[3] W. Feldberg und B. Minz, Arch. exp. Pathol. *163*, 66 (1932).
[4] H. Konzett und E. Rothlin, unveröffentlichte Versuche (1951 und 1952).
[5] H. Wick, Arch. exp. Pathol. *213*, 485 (1951).
[6] F. de Castro, Acta physiol. Scand. *22*, 14 (1951).
[7] C. Heymans, J. J. Bouckaert und L. Dautrebande, Arch. intern. Pharmacodyn. *40*, 54 (1931).
[8] H. Konzett und E. Rothlin, Wien. klin. Wschr. *64*, 638 (1952).
[9] D. Bargeton, Amer. J. Physiol. *121*, 261 (1938). – D. W. Bronk und M. G. Larrabee, Amer. J. Physiol. *119*, 279 (1937). – J. M. Posternak, M. G. Larrabee und D. W. Bronk, Fed. Proc. *6*, 182 (1947).
[10] W. D. M. Paton und E. J. Zaimis, Brit. J. Pharmacol. *6*, 155 (1951). – W. W. Douglas, J. Physiol. *115*, 70 P (1951); *118*, 373 (1952).
[11] A. M. Harvey, Bull. J. Hopkins Hosp. *65*, 223 (1939). – N. K. Dutta, Brit. J. Pharmacol. *4*, 197 (1949). – H. E. Hering, Z. Kreislaufforsch. *19*, 410 (1927).
[12] G. L. Brown und W. Feldberg, J. Physiol. *86*, 10 P (1936). – U. S. v. Euler, Nord. Med. *7*, 1389 (1940).
[13] H. Konzett und E. Rothlin, Wien. klin. Wschr. *64*, 638 (1952). – B. E. Gernandt, Acta physiol. Scand. Suppl. *35*, 1 (1946).

Tabelle II
Wirkstoffe am *isoliert durchströmten oberen Halsganglion* und am *Chemorezeptorensystem* des Glomus caroticum

Ganglion	Chemorezeptoren
Erregend	
Acetylcholin[1] Nikotin[2] Lobelin[3] KCl[2] Veratrumalkaloide[4] ATP[5] Natriumcitrat[5]	Acetylcholin[6] Nikotin[7] Lobelin[7] KCl[8] Veratrumalkaloide[9] ATP[10] Natriumcitrat[10] KCN[7]
Hemmend	
Atropin[11] Tetraäthylammonium[12] Hexamethonium[13] Lokalanästhetika[14] Curarin[15] Essigsäure[16] KCN[16]	Atropin[17] Tetraäthylammonium[18] Hexamethonium[19] Lokalanästhetika[20] Curarin[21] Essigsäure[22]

[1] W. Feldberg und J. H. Gaddum, J. Physiol. *81*, 305 (1934). – W. Feldberg und A. Vartiainen, J. Physiol. *83*, 103 (1935). – F. Th. Brücke, Arch. exp. Pathol. *177*, 532 (1935).
[2] W. Feldberg und A. Vartiainen, J. Physiol. *83*, 103 (1935).
[3] H. Konzett, Arch. intern. Pharmacodyn. *85*, 446 (1951).
[4] H. Konzett und E. Rothlin, Wien. klin. Wschr. *64*, 638 (1952); unveröffentlichte Versuche (1951 und 1952).
[5] W. Feldberg und C. O. Hebb, J. Physiol. *107*, 210 (1948).
[6] C. Heymans, J. J. Bouckaert und H. Handowsky, C. r. Soc. Biol. *119*, 542 (1935).
[7] C. Heymans, J. J. Bouckaert und L. Dautrebande, Arch. intern. Pharmacodyn. *40*, 54 (1931).
[8] U. S. v. Euler, Skand. Arch. Physiol. *80*, 94 (1938). – A. Jarisch, S. Landgren, E. Neil und Y. Zotterman, Acta physiol. Scand. *25*, 195 (1952).
[9] D. M. Aviado, R. G. Pontius und C. F. Schmidt, J. Pharmacol. exp. Therap. *97*, 420 (1949). – A. Cerletti, T. H. Li, J. Alanis und D. M. Aviado, Fed. Proc. *10*, 286 (1951). – A. Jarisch, S. Landgren, E. Neil und Y. Zotterman, Acta physiol. Scand. *25*, 195 (1952).
[10] A. Jarisch, S. Landgren, E. Neil und Y. Zotterman, Acta physiol. Scand. *25*, 195 (1952).
[11] N. K. Dutta, Brit. J. Pharmacol. *4*, 197 (1949). – H. Konzett und E. Rothlin, Helv. physiol. Acta *7*, C. 46 (1949).
[12] T. C. Chou und F. J. de Elio, Brit. J. Pharmacol. *2*, 268 (1947).
[13] W. D. M. Paton und E. J. Zaimis, Brit. J. Pharmacol. *6*, 155 (1951).
[14] A. M. Harvey, Bull. J. Hopkins Hosp. *65*, 223 (1939). – N. K. Dutta, Brit. J. Pharmacol. *4*, 197 (1949).
[15] G. L. Brown und W. Feldberg, J. Physiol. *86*, 10 P (1936).
[16] H. Konzett und E. Rothlin, Wien. klin. Wschr. *64*, 638 (1952).
[17] G. Liljestrand, Brit. Med. J. *1951/II*, 623; Acta Physiol. Scandin. *24*, 225 (1951).
[18] G. K. Moe, L. R. Capo und B. Peralta R, Amer. J. Physiol. *153*, 601 (1948).
[19] W. W. Douglas, J. Physiol. *115*, 70 P (1951); *118*, 373 (1952).
[20] H. E. Hering, Z. Kreislaufforsch. *19*, 410 (1927).
[21] U. S. v. Euler, Nord. Med. *7*, 1389 (1940).
[22] B. E. Gernandt, Acta physiol. Scand. Suppl. *35*, 1 (1946).

Während an den Chemorezeptoren des Carotissinus der erregende Effekt von Acetylcholin, Nikotin und Lobelin durch ganglienblockierende Substanzen eindeutig abgeschwächt werden kann, gelingt das gegenüber der stimulierenden Wirkung von äusserer oder innerer Hypoxie (Sauerstoffmangel, KCN) nicht so sicher oder überhaupt nicht[1]. Ob es sich um zwei grundsätzlich verschiedene Reaktionsmechanismen oder nur um quantitative Unterschiede in der Hemmbarkeit der Chemorezeptoren handelt, ist noch nicht sicher entschieden[2].

3. *Synaptotrope Wirkstoffe und Rezeptorensystem für den* Bezold-Jarisch-*Effekt*

Im Herzen entspringt ein pulsverlangsamender und blutdrucksenkender Reflex, der von v. Bezold und Hirt schon 1867 beschrieben worden war[3]. Jarisch hat mit seinen Mitarbeitern seit 1935 diesen Reflexmechanismus eingehend untersucht ([4], Übersicht in [5]), der jetzt vielfach als Bezold-Jarisch-Effekt bezeichnet wird. Neben dem Veratrin und Extrakten aus der Mistel, die in den ersten Untersuchungen von v. Bezold[3] und Jarisch[4] das Phänomen hervorgerufen hatten, sind in den letzten Jahren zahlreiche Wirkstoffe bekannt geworden, die einen Bezold-Jarisch-Effekt auslösen sollen. Solche «Detektorstoffe»[5] des Bezold-Jarisch-Effektes haben meistens auch eine (manifest oder latent) synaptotrop fördernde Wirkung am isolierten sympathischen Ganglion. Das gilt zum Beispiel für die körpereigenen «Detektorstoffe» Acetylcholin[6], KCl[7], ATP[8], Histamin[9] sowie unter bestimmten Bedingungen für Adrenalin[10] und Noradrenalin[11]. Die körperfremden «Detektorstoffe» aus der Gruppe der Veratrumalkaloide[12] und der herzwirksamen Glykoside[5] sowie Nikotin[13] haben ebenfalls eine manifest bzw. latent erregende ganglionäre Wirkung[14].

Beschränkt man sich hingegen darauf, nur solche Substanzen als Detektorstoffe des Bezold-Jarisch-Effektes zu bezeichnen, die bei direkter Injektion in die Koronararterien des Herzens in kleinsten Dosen Pulsverlangsamung und Blutdrucksenkung hervorrufen, so können derzeit nur Veratrumalkaloide (Veratridin, Protoveratrin[13]), Nikotin[13] und ATP[15] als

[1] G. K. Moe, L. R. Capo und B. Peralta R, Amer. J. Physiol. *153*, 601 (1948). – W. W. Douglas, J. Physiol. *115*, 70 P (1951); *118*, 373 (1952). – S. Landgren, G. Liljestrand und Y. Zotterman, Acta physiol. Scand. *26*, 264 (1952).
[2] S. Landgren, G. Liljestrand und Y. Zotterman, Acta physiol. Scand. *26*, 264 (1952).
[3] A. v. Bezold und L. Hirt, Untersuch. physiol. Labor. Würzburg *1*, 95 (1867).
[4] A. Jarisch und C. Henze, Arch. exp. Pathol. *187*, 706 (1937).
[5] A. Jarisch, Wien. klin. Wschr. *61*, 551 (1949).
[6] H. Schaefer, Pflügers Arch. *248*, 527 (1944).
[7] A. Amann und A. Jarisch, Arch. exp. Pathol. *201*, 46 (1943).
[8] A. Jarisch, Klin. Wschr. *20*, 1045 (1941). – N. Emmelin und W. Feldberg, Brit. J. Pharmacol. *3*, 273 (1948).
[9] A. Amann, A. Jarisch und H. Richter, Arch. exp. Pathol. *198*, 158 (1941).
[10] A. Jarisch, Klin. Wschr. *20*, 1045 (1941). – A. Cerletti, A. Freudiger und E. Rothlin, Helv. physiol. Acta *6*, C 15 (1948). – H. Konzett und E. Rothlin, Z. Kreislaufforsch. *40*, 193 (1951).
[11] H. Schaefer, Ergebn. Physiol. *46*, 71 (1950).
[12] Übersicht bei O. Krayer und G. H. Acheson, Physiol. Rev. *26*, 383 (1946).
[13] G. S. Dawes, J. Pharmacol. exp. Therap. *89*, 325 (1947).
[14] H. Konzett und E. Rothlin, Wien. klin. Wschr. *64*, 638 (1952); unveröffentlichte Versuche (1951 und 1952); Arch. intern. Pharmacodyn. *89*, 343 (1952). – W. Feldberg und A. Vartiainen, J. Physiol. *83*, 103 (1935).
[15] N. Emmelin und W. Feldberg, Brit. J. Pharmacol. *3*, 273 (1948)

Detektorstoffe des Bezold-Jarisch-Effektes gelten. Diesen Wirkstoffen kommt aber jedenfalls auch eine sichere synaptotrope Wirkung zu[1].

Was die Substanzen anbelangt, denen eine antagonistische Wirkung gegenüber den Detektorstoffen für den Bezold-Jarisch-Effekt zugeschrieben wird, so zeigt sich, dass Atropin[2], Lokalanästhetika[3], Evipan[4] und Antihistaminika[5] ebenfalls eine Hemmwirkung auf die Erregung der sympathischen Ganglienzellen ausüben[6]. Es besteht also auch hinsichtlich der hemmenden Wirkung eine gewisse Übereinstimmung zwischen der Beeinflussbarkeit efferenter sympathischer Ganglienzellen und afferenter Strukturen im Herzen. Es bleibt jedoch zu untersuchen, ob diese als Antagonisten des Bezold-Jarisch-Effektes angesprochenen Substanzen bei direkter Injektion in die Koronararterien in kleinsten Dosen die Auslösung von Pulsverlangsamung und Blutdrucksenkung hemmen.

Wegen des gleichsinnigen erregenden Verhaltens verschiedener synaptotroper Wirkstoffe am sympathischen Ganglion und am Rezeptorensystem für den Bezold-Jarisch-Effekt ist die Frage naheliegend, ob eventuell auch im Herzen – ähnlich wie im Glomus caroticum – ein nervöser Synapsenmechanismus für die Auslösung dieses Effektes vorhanden ist. Doch sind unseres Wissens bisher keine histologischen Untersuchungen bekannt geworden, die dafür sprechen.

Anderseits sind aber Beobachtungen mitgeteilt worden, dass die ganglionären Erregerstoffe Acetylcholin, Nikotin, Lobelin und Carbaminoylcholin bei direkter intraarterieller Injektion in isolierte Hautbezirke elektrische Entladungen im zugehörigen sensorischen Nerven (Nervus saphenus) auslösen[7]. Die experimentelle Analyse dieses Phänomens hat ergeben, dass der Angriffspunkt der erwähnten Substanzen an den sensiblen Nervenendigungen liegt[7]. Die erregende Wirkung von Acetylcholin und Nikotin an diesen sensiblen Nervenendigungen konnte durch die ganglienblockierenden Wirkstoffe Hexamethonium und D-Tubocurarin, denen keine direkte lokalanästhetische Wirkung zukommt, und ausserdem durch grosse Dosen von Acetylcholin und Nikotin selbst verhindert werden[7].

[1] H. Konzett und E. Rothlin, Wien. klin. Wschr. *64*, 638 (1952); unveröffentlichte Versuche (1951 und 1952). – W. Feldberg und A. Vartiainen, J. Physiol. *83*, 103 (1935). – W. Feldberg und C. O. Hebb, J. Physiol. *107*, 210 (1948).

[2] H. F. Zipf, Klin. Wschr. *28*, 593 (1950).

[3] A. Jarisch und H. Richter, Arch. exp. Pathol. *193*, 347 (1939). – F. Eichholtz, A. Fleckenstein und R. Muschaweck, Klin. Wschr. *27*, 71 (1949).

[4] F. Kaindl, K. Polzer und G. Werner, Arch. int. Pharmacodyn. *80*, 69 (1944).

[5] F. Eichholtz, A. Fleckenstein und R. Muschaweck, Klin. Wschr. *27*, 71 (1949).

[6] N. K. Dutta, Brit. J. Pharmacol. *4*, 197 (1949). – H. Konzett und E. Rothlin, Helv. physiol. Acta *7*, C 46 (1949). – A. M. Harvey, Bull. J. Hopkins Hosp. *65*, 223 (1939). – F. Brücke, W. Macho und G. Werner, Wien. klin. Wschr. *59*, 537 (1947). – N. K. Dutta, Brit. J. Pharmacol. *4*, 281 (1949). – H. Konzett und E. Rothlin, unveröffentlichte Versuche (1951 und 1952).

[7] G. L. Brown und J. A. B. Gray, J. Physiol. *107*, 36 (1948). – W. W. Douglas und J. A. B. Gray, J. Physiol. *119*, 118 (1953).

Hier liegt also der interessante Fall vor, dass typisch ganglionär erregende Stoffe auch auf sensible Nervenendigungen erregend und typisch ganglionär blockierende Substanzen auch an sensiblen Nervenendigungen blockierend wirken können. Da eine nervöse Synapse an diesen sensiblen Nervenendigungen mit Sicherheit auszuschliessen ist, so ergibt sich die grundsätzlich wichtige Tatsache, dass ganglionäre Erregungs- und Hemmstoffe auch an *synapsenfreien* afferenten Strukturen ihre erregenden und hemmenden Effekte ausüben können[1].

Im Zusammenhalt mit diesen Befunden erfordert auch die Wirkung synaptotroper Substanzen auf das Rezeptorensystem für den Bezold-Jarisch-Effekt keineswegs eine synaptische Struktur im Herzen, sondern kann sich hier wohl ebenfalls an den Nervenendigungen abspielen.

Die spezifisch synaptotrope Eigenschaft einer Substanz ist somit wahrscheinlich als Sonderfall ihrer allgemein neurotropen Wirkungsmöglichkeit aufzufassen.

Zusammenfassend ergibt sich aus den angeführten Befunden, dass synaptotrope, das heisst an vegetativen Ganglien wirksame Substanzen auch das Nebennierenmark, ein efferentes Organ des sympathischen Nervensystems, sowie gewisse afferente Nervenstrukturen des vegetativen Systems beeinflussen können. Als Beispiele solcher afferenten Strukturen wurde das Chemorezeptorensystem im Carotissinus und dasjenige im Herzen für den Bezold-Jarisch-Effekt angeführt. In der Regel wirken synaptotrop fördernde Mittel erregend und synaptotrop hemmende Mittel dämpfend auf das Nebennierenmark (Hormonfreisetzung) und die genannten afferenten Strukturen. Doch gibt es Einschränkungen dieser Regel.

Besonders bemerkenswert erscheint, dass synaptotrope Substanzen auch an synapsenfreien afferenten Strukturen Wirkungen entfalten können. Das Vorhandensein einer morphologisch eindeutigen Synapse ist demnach nicht unbedingte Voraussetzung ihrer Wirkung.

Summary

Synaptotropic substances, i.e. substances acting on autonomic ganglia, may also have an action on the suprarenal medulla which is an efferent organ of the sympathetic nervous system and can be regarded as a modified sympathetic ganglion. Moreover, synaptotropic substances exert effects on certain afferent structures bearing a close anatomical and functional relationship to the autonomic nervous system, e.g. the chemoreceptor system in the carotid body and the cardiac receptors responsible for the Bezold-Jarisch effect. As a rule, synaptotropic excitatory substances stimulate the suprarenal medulla (secretion of hormone) and the other afferent structures referred to, while synaptotropic inhibitory substances exert a depressive action. There are, however, exceptions to this rule.

It seems especially remarkable that synaptotropic substances are also able to exert effects on afferent structures in which there are no synapses. The presence of a morphologically distinct synapse is not, therefore, a necessary condition for their action.

[1] W. D. M. Paton und E. J. Zaimis, Pharmacol. Rev. *4*, 219, (1952)

Brèves communications - Kurze Mitteilungen
Brevi comunicazioni - Brief Reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. – Für die kurzen Mitteilungen ist ausschliesslich der Autor verantwortlich. – Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. – The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

Zur Bestimmung des Effektivzinsfusses

Das im Jahre 1952 mitgeteilte Verfahren zur Bestimmung des Zinsfusses bei Leib- und Zeitrenten[1] soll im folgenden auf die Berechnung des Effektivzinsfusses eines fest verzinslichen und an einem zum voraus feststehenden Termin rückzahlbaren Anleihens ausgedehnt werden.

Sei für die Schuld «1»

n die vertragliche ganzzahlige Laufzeit,

i_0 der jährlich nachschüssig zahlbare Zins (i_0 = nomineller Zinssatz),

K_0 der gegebene Kurs zu Beginn der Laufzeit,

i der gesuchte Effektivzinssatz, wobei $v = 1/1 + i$;

sofern die Schuld «1» zum Kurse 1 rückzahlbar ist, gilt die Äquivalenzgleichung

$$\begin{aligned} K_0 &= v^n + i_0\, a_{\overline{n}|}(i) \\ &= v^n - i_0 + i_0\, \ddot{a}_{\overline{n+1}|}(i). \end{aligned} \tag{1}$$

Aus (1) ist i zu bestimmen. Wir setzen dazu $v = (1 + \varepsilon)\, v_0$ mit

$$v_0 = \frac{1}{1 + i_0}$$

und erhalten nach Entwicklung von $(1 + \varepsilon)^n$ in die Reihe vorerst für

$$v^n = m_0 + \varepsilon\, m_1 + \varepsilon^2\, \frac{m_2}{2!} + \cdots, \tag{2}$$

wobei

$$\left.\begin{aligned} m_0 &= v_0^n \\ m_1 &= n\, v_0^n \\ m_2 &= (n^2 - n)\, v_0^n \\ &\cdots\cdots\cdots \end{aligned}\right\} \tag{3}$$

In gleicher Weise formen wir

$$\ddot{a}_{\overline{n+1}|}(i)$$

um[2] und erhalten

$$\ddot{a}_{\overline{n+1}|}(i) = M_0 + \varepsilon\, M_1 + \varepsilon^2\, \frac{M_2}{2!} + \cdots \tag{4}$$

mit

$$\left.\begin{aligned} M_0 &= \ddot{a}_{\overline{n+1}|}(i_0) \\ M_1 &= \frac{a_{\overline{n+1}|}(i_0) - (n+1)\, v_0^{n+1}}{1 - v_0} \\ M_2 &= \frac{2\, M_1}{i_0} - \frac{n\,(n+1)\, v_0^{n+1}}{1 - v_0} \\ &\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots \end{aligned}\right\} \tag{5}$$

Die Beziehungen (2) und (4) in (1) eingesetzt führen mit

$$\left.\begin{aligned} &m_0 - i_0 + i_0\, M_0 = H_0 = 1 \\ &m_1 + i_0\, M_1 = H_1 = \ddot{a}_{\overline{n}|}(i_0) \\ &m_2 + i_0\, M_2 = H_2 = \frac{2}{i_0}\,(H_1 - n\, v_0^{n-1}) \\ &\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots \end{aligned}\right\} \tag{6}$$

auf

$$\begin{aligned} K_0 &= 1 + \varepsilon\, H_1 + \varepsilon^2\, \frac{H_2}{2!} + \cdots \\ &= 1 + \varepsilon\, H_1 \left(1 + \frac{\varepsilon\, H_2}{2\, H_1} + \cdots\right) \\ &\sim 1 + \frac{\varepsilon\, H_1}{1 - \frac{\varepsilon\, H_2}{2\, H_1}}. \end{aligned} \tag{7}$$

Wenn noch $\Delta = K_0 - 1$ bezeichnet, folgt für

$$\varepsilon = \frac{2\, \Delta \cdot H_1}{\Delta \cdot H_2 + 2\, H_1^2} \tag{8}$$

und für i

$$i = \frac{1 + i_0}{1 + \varepsilon} - 1. \tag{9}$$

Die Parameter H_1 und H_2 sind aus (6) sehr leicht zu ermitteln; die Annäherung in (7) gibt für die praktisch vorkommenden Dauern eine absolut ausreichende Genauigkeit, wie die folgende Zusammenstellung zeigt.

n	$i_0 = 0{,}03$		K_0 (gegeben)
	i genau	i nach (8) und (9)	
20	0,020	0,020023	1,1635
	0,025	0,025003	1,0779
	0,035	0,034997	0,9289
	0,040	0,039977	0,8641
30	0,020	0,020044	1,2240
	0,025	0,025005	1,1047
	0,035	0,034995	0,9080
	0,040	0,039958	0,8271

Die Methode ist verschiedener Verallgemeinerungen fähig, wie zum Beispiel Rückzahlung der Schuld zu einem Kurs $\neq 1$, Zinszahlung unterjährig, Laufzeit nicht ganzzahlig, Tilgung während der Vertragsdauer usw. Auf die allgemeine Fassung des Verfahrens werden wir anderorts eintreten. E. Zwinggi

Versicherungstechnische Abteilung der Mathematischen Anstalt der Universität Basel, den 24. Juli 1953.

Summary

A method for the calculation of the effective rate of interest of loans redeemable at par and bearing annual interest is represented, when the current quotation is given.

[1] E. Zwinggi, Exper. *8*, 258 (1952). Die vollständige Untersuchung ist unter dem Titel *Un procedimento per determinare il saggio d'interesse di rendite vitalizie e rendite certe* im G. Ist. ital. Attuari *15*, 261 (1952), erschienen.

[2] Vgl. die Ableitungen bei E. Zwinggi, Exper. *8*, 258 (1952).

Über den Mechanismus der para-Claisen-Umlagerung

Zwei vor kurzem erschienene Mitteilungen[1] über die para-Claisen-Umlagerung veranlassen uns, einige weitere, diesen Gegenstand betreffende Befunde bekanntzugeben.

Die einer Reaktion erster Ordnung[2] gehorchende thermische para-Umlagerung verläuft, wie namentlich Experimente mit 3-[2′,6′-Dimethyl-phenoxy]-propen(1)-[1-^{14}C] gezeigt haben, streng intramolekular[3] und ohne Inversion des Allylrestes[4]. Früher von Mumm[5] erhobene, dazu in Widerspruch stehende Befunde haben sich inzwischen als unzutreffend herausgestellt[6]. Bei der photolytischen Umlagerung von 3-[2′,6′-Dimethyl-phenoxy]-propen(1)-[1-^{14}C] entstand hingegen ein 2,6-Dimethyl-4-allylphenol, in dem die Radioaktivität ungefähr gleichmässig auf das α- und γ-C-Atom des Allylrestes verteilt ist[7]. Diese Resultate schliessen für die thermische Umlagerungsreaktion radikalische, ionische und π-Komplex-Mechanismen aus; sie stehen in Übereinstimmung mit dem schon vor einiger Zeit, allerdings ohne genügende experimentelle Unterlagen postulierten, doppelten quasizyklischen Mechanismus von Hurd und Pollack[8].

Zur weiteren Abklärung des Reaktionsmechanismus haben wir nun, ausgehend von 3-Chlorpropanol(1)-[1-^{14}C][9] über 3-(Phenoxy)-propen(1)-[1-^{14}C][10] auf dem untenstehenden Weg[11] radioaktiven 2,6-Diallyl-phenyl-allyläther (VIII) bzw. dessen Umlagerungsprodukt IX hergestellt und die angegebenen Abbaureaktionen ausgeführt[12]. Alle Umlagerungen wurden mit frisch chromatographierten Allyläthern entweder in Substanz oder bei Gegenwart von Diäthylanilin im Hochvakuum ausgeführt. Die Ozonolysen liessen sich so leiten, dass die Formaldehyd-Ausbeuten (als Formaldimedon) stets etwa 60% erreichten. Die Formaldimedone hat man durch Umkristallisieren und Hochvakuum-Sublimation bis zur konstanten Aktivität gereinigt. Eine nennenswerte Diskriminierung einzelner Allylreste bei den Tri-allyl-verbindungen ist dabei sicher nicht zu erwarten, da die Vinylgruppen frei stehen.

Der Aktivitätsunterschied der Formaldimedone XI und XII von 22,7% beweist, dass bei der Umlagerung VIII → IX nicht der am Sauerstoff haftende Allylrest allein, sondern teilweise auch die 2- und 6-ständigen C-Allylgruppen an das Kohlenstoffatom 4 gewandert sind, das heisst, es muss das Intermediärprodukt XIV*a* bzw. XIV*b* auftreten, indem die C-Allyl- und O-Allylreste einander äquivalent geworden sind. Da die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von XIV*a* und XIV*b* gleich gross ist, muss in IX (bzw. X) das γ-C-Atom des 4-ständigen Allylrestes 25% der Gesamtaktivität enthalten. (Unter Berücksichtigung eines 5%igen Isotopieeffektes etwa 23,7%.) Der gefundene Wert (22,7%) stimmt damit befriedigend überein. Schliesslich ist es kürzlich Conroy und Firestone[1] bei der Ausführung der Claisen-Umlagerung von 2,6-Dimethylphenyl-allyläther in Gegenwart von Maleinsäure-anhydrid gelungen, in 6,5%iger Ausbeute das XIV entsprechende Dienaddukt zu isolieren.

Da bei der Wanderung des 2- bzw. 6-ständigen C-Allylrestes nach 4 Inversion eintritt, ist anzunehmen, dass die Stufe XIV → IX über einen 6-gliedrigen, zyklischen Zwischenzustand *B* verläuft, in welchem die Bindungen gleichzeitig gelöst und gebildet werden. Der Zwischenzustand *B* steht bemerkenswerterweise im Gegensatz zur Bredtschen Regel. Die Reaktion XIV → IX ist aber in vieler Hinsicht mit der Copeschen Umlagerung[2] verwandt. Aus den eingangs erwähnten Versuchsresultaten mit dem radioaktiven 2,6-Dimethyl-phenyl-allyl-äther folgt jetzt auch zwingend, dass (in Analogie zur ortho-Claisen-Umlagerung) der O-Allylrest unter Inversion (über *A*) in die ortho-Stellung wandert. Die für die para-Claisen-Umlagerung einzig wichtige Reaktionsfolge ist daher VIII → *A* → XIV → *B* → *C* → IX. Die kinetischen Befunde von Tarbell und Kincaid[3] stehen damit in Einklang.

Zur Bestätigung der Ozonisierungsresultate haben wir noch X in den Ester XIII umgewandelt. XIII besitzt 70,2% der Gesamtradioaktivität, während sich (ohne Isotopieeffekt) ein Wert von 75% berechnet[4].

Aus dem Vergleich der Abbaureaktionen III → V und II → IV lässt sich ersehen, dass der Ozonabbau ziemlich spezifisch verläuft. Die relativ grosse Aktivität des Formaldehyds XI und die etwas zu niedrige Aktivität des Esters XIII deuten darauf hin, dass die thermische Umwandlung von VI in VII zu einigen Prozenten von einer para-Umlagerung begleitet ist. Auf diesen Punkt werden wir in der an anderer Stelle erscheinenden ausführlichen Mitteilung noch zurückkommen.

Wir danken Herrn Prof. Karrer und der *Studienkommission für Atomenergie* herzlich für die gewährte Unterstützung.

K. Schmid, W. Haegele und H. Schmid

Chemisches Institut der Universität Zürich, den 17. August 1953.

Summary

Experiments with ^{14}C-labelled 2,6-Diallyl-phenyl-allyl-ether (VIII) have shown, that the thermal para-Claisen Rearrangement proceeds through two cyclic transition states, with a cyclo-hexadienon derivative XIV as a discrete intermediate in between.

[1] H. Conroy und R. A. Firestone, Amer. Soc. *75*, 2530 (1953). – S. J. Rhoads, R. Paulins und R. D. Reynolds, Amer. Soc. *75*, 2531 (1953).

[2] D. S. Tarbell und J. F. Kincaid, Amer Soc. *62*, 728 (1940). – H. Schmid und K. Schmid, Helv. chim. Acta *36*, 489 (1953).

[3] H. Schmid und K. Schmid, Helv. chim. Acta *36*, 489 (1939).

[4] H. Schmid und K. Schmid, Helv. chim. Acta *36*, 489 (1953). – J. P. Ryan und P. R. O'Connor, Amer. Soc. *74*, 5866 (1952).

[5] O. Mumm und Mitarbeiter, Ber. dtsch. chem. Ges. *72*, 100, 1523 (1939).

[6] S. J. Rhoads, R. Paulins und R. D. Reynolds, Amer. Soc. *75*, 2531 (1953).

[7] K. Schmid und H. Schmid, Helv. chim. Acta *36*, 687 (1953).

[8] C. D. Hurd und M. A. Pollack, J. Org. Chem. *3*, 55) (1939).

[9] H. Schmid und K. Schmid, Helv. chim. Acta *36*, 489 (1953).

[10] J. P. Ryan und P. R. O'Connor, Amer. Soc. *74*, 5866 (1952). – Vgl. H. Schmid und K. Schmid, Helv. chim. Acta *35*, 1879 (1952).

[11] Vgl. L. Claisen, Liebigs Ann. Chem. *418*, 69 (1919).

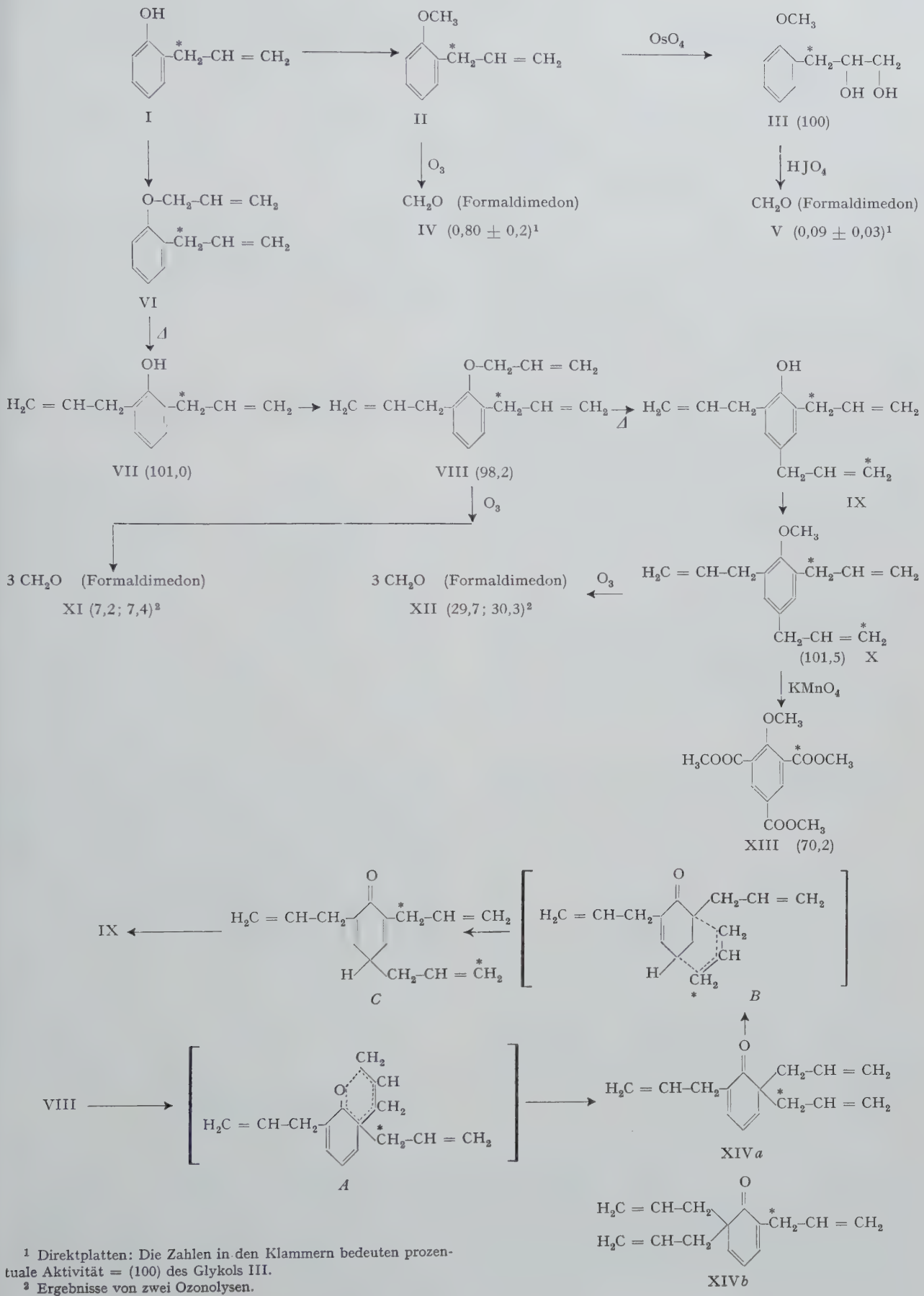
[12] Die Substanzen wurden nass verbrannt und die Kohlensäure als Bariumkarbonat ausgezählt. Die Zahlen in den Klammern bedeuten prozentuale Aktivität der durchschnittlichen molekularen Aktivität = (100) der Verbindungen VII, VIII und X. Reproduzierbarkeit ± 2%, bei den Formaldimedonen ± 3–5% der angegebenen Zahlen. Da es sich bei der para-Claisen-Umlagerung um eine *intramolekulare* Reaktion handelt, repräsentieren die Formeln jeweilen ein einzelnes radioaktives Molekül (mit Ausnahme von IX, X, *B* und *C*).

[1] H. Conroy und R. A. Firestone, Amer. Soc. *75*, 2530 (1953).

[2] A.C. Cope und Mitarbeiter, Amer. Soc. *62*, 441 (1940); *63*, 1843, 1852 (1941); *69*, 1893 (1947).

[3] D. S. Tarbell und J. F. Kincaid, Amer. Soc. *62*, 728 (1940).

[4] Anmerkung bei der Korrektur: Die inzwischen aus VII gewonnene 2-Methoxy-isophtalsäure besass 93,1% der Gesamtaktivität. Die Differenz gegenüber XIII – 22,9% – steht in guter Übereinstimmung mit dem aus den Formaldimedonen stammenden Wert.



1 Direktplatten: Die Zahlen in den Klammern bedeuten prozentuale Aktivität = (100) des Glykols III.

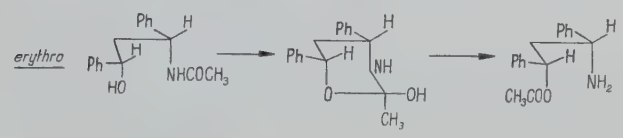
2 Ergebnisse von zwei Ozonolysen.

Transformations Involving 6-Ring Transitional Intermediates

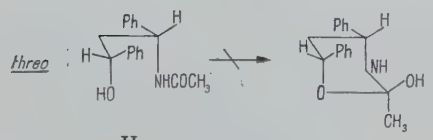
The importance of non-bonded interactions in the transition state of transformations involving substituted 1,2-ethanolamines has been extensively demonstrated[1].

Recently Stühmer and Frey[2] have applied these considerations in the assignment of configuration to the isomeric 1,3-diphenyl-3-amino 1-propanols. These authors observed that only the β-isomer in the form of its N-acetyl derivative undergoes N → O acyl migration under acidic conditions whereas the α-isomer on successive treatment with phosphorous pentachloride and water is converted irreversibly to the β-isomer[3]. On the basis of these observations and in analogy with the established specificity of these transformations in the case of the *nor*-ephedrines and the 1,2-diphenyl-ethanolamines (l.c.), the α-isomer was assigned the *erythro* (mesoid) and the β-isomer the *threo* (racemoid) configuration.

A consideration of the probable transitional intermediates arising in the transformations of 1,3-propanolamine systems suggests the opposite configurational assignment from that proposed by Stühmer and Frey. Thus, in contrast to the 5-membered ring transitional intermediates formed in the reactions of 1,2-ethanolamines, the corresponding intermediates arising from the internal transformations of 1,3-propanolamines should be 6-ring in character and consequently subject to steric factors encountered in cyclohexane derivatives[4]. Considered from this point of view, the β-isomer of 1,3-diphenyl-3-amino-1-propanol should posses the *erythro* (mesoid) configuration (I) since the chair form of the 6-ring transition state for acyl migration bears the phenyl groups di-equatorially disposed in contrast to a polar-equatorial arrangement of these same groups required by the α-isomer. The irreversible conversion of

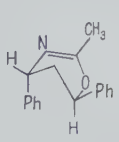


I

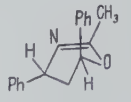


II

the α-isomer → β-isomer should correspondingly require the formation, with inversion at C–OH, of a 6-ring oxazine as a transitional intermediate. The oxazine derived from the *erythro*-form (I) could exist in two possible conformations, III*a* and III*b*, both of which possess unfavorable phenyl-hydrogen interactions.

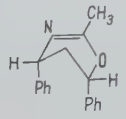


III*a*

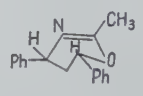


III*b*

The oxazine derived from the *threo* form (II), however, can give rise to either an unfavorable conformation IV*a* having phenyl-phenyl interaction or a second conformation IV*b* in which all nonbonded interactions are minimized.



IV*a*



IV*b*

These same considerations likewise provide a satisfactory explanation for the selective formation of a tribenzoyl derivative with the *erythro*-form of 1,3-dihydroxy-2-aminoöctadecane in contrast to the *threo*-form which only gives a dibenzoyl derivative as recently reported[1]. Only in the case of the *erythro* isomer could an initially formed N, O_1-dibenzoyl derivative give rise to a 6-ring transitional intermediate favorable to $O_1 \rightarrow O_3$ acyl migration.

N. L. Wendler

Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey, June 16, 1953.

Zusammenfassung

Dem β-Isomer des 1,3-Diphenyl-3-amino-1-propanols, welches in der Literatur als Threo-Verbindung formuliert ist, wird die mesoide Erythro-Konfiguration zugewiesen. Diese Zuweisung erfolgt auf Grund der vorauszusehenden grösseren Stabilität des bei der N→O-Azylwanderung intermediär auftretenden 6-gliedrigen Ringes.

Die einseitige Umwandlung des α-Isomers des 1,3-Diphenyl-3-amino-1-propanols in die β-Form durch Phosphorpentachlorid und nachfolgende Hydrolyse wird durch die günstigere Konformation des aus der Threo-Form erhältlichen Oxazins erklärt.

[1] H. E. Carter, D. Shapiro, and J. B. Harrison, J. Amer. Chem. Soc. *75*, 1007 (1953).

[1] P. I. Pollak and D. Y. Curtin, J. Amer. Chem. Soc. *72*, 961 (1950). – L. H. Welsh, *ibid.* *71*, 3500 (1949). – V. Bruckner, G. Fodor, J. Kiss, and J. Kovacs, J. Chem. Soc. *1948*, 885. – J. Attenburrow, D. F. Elliot, and G. F. Penny, J. Chem. Soc. *1948*, 310. – J. Weijlard, K. Pfister 3rd, E. F. Swanezy, C. A. Robinson, and M. Tishler, J. Amer. Chem. Soc. *73*, 1216 (1951).

[2] W. Stühmer and H. Frey, Arch. Pharm. *286/58*, 8, 26 (1953).

[3] W. Stühmer and W. Heinrich, Chem. Ber. *84*, 224 (1951).

[4] D. H. R. Barton, Exper. *6*, 315 (1950).

Diabetogene Wirkung des 2,3,4-Triketo-Tetrahydropyridins

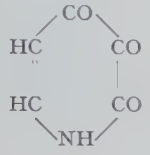
Im Rahmen unserer Arbeiten über Polyoxoverbindungen prüften wir die diabetogene Wirkung von Osts Pyromekazon[1], das nach den Untersuchungen von Peratoner[2] die Struktur des 2,3,4-Triketo-tetrahydro-

[1] H. Ost, J. pr. [2] *23*, 442 (1881); *27*, 260 (1883).

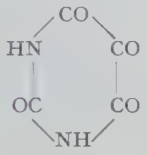
[2] A. Peratoner, R. A. L. [5] *11*, I., 333 (1902); G. *41*, II., 628, 660 (1911).

Behandlung	Gesamtzahl der Ratten	Blutzuckerwerte	Zahl der Ratten			
			Nüchtern	Nach der Behandlung		
				24 h	48 h	72 h
Alloxan 40 mg pro kg Körpergewicht	9	< 70 mg/100 cm³	6	0	0	0
		70–140 mg/100 cm³	3	4	5	4
		140–200 mg/100 cm³	0	3	3	2
		> 200 mg/100 cm³	0	2	1	3
Alloxan 80 mg pro kg Körpergewicht	3	< 70 mg/100 cm³	3	0	0	–
		70–140 mg/100 cm³	0	0	0	–
		140–200 mg/100 cm³	0	1	0	–
		> 200 mg/100 cm³	0	2	2	–
Pyromekazon 40 mg pro kg Körpergewicht	9	< 70 mg/100 cm³	8	6	1	4
		70–140 mg/100 cm³	1	3	8	3
		140–200 mg/100 cm³	0	0	0	1
		> 200 mg/100 cm³	0	0	0	0
Pyromekazon 80 mg pro kg Körpergewicht	9	< 70 mg/100 cm³	2	0	0	0
		70–140 mg/100 cm³	7	4	4	3
		140–200 mg/100 cm³	0	3	3	3
		> 200 mg/100 cm³	0	2	2	3

pyridins (I) hat und damit dem Alloxan (II) sehr ähnlich ist.



I



II

Wir haben die diabetogene Wirkung des Pyromekazons geprüft und mit dem bekannten Effekt des Alloxans verglichen. Beide Substanzen wurden männlichen Ratten in Mengen von 40 und 80 mg pro Kilogramm Körpergewicht intravenös injiziert. Die Ergebnisse sind in der Tabelle dargestellt.

Bei allen Ratten, die 80 mg Pyromekazon pro Kilogramm Körpergewicht bekommen haben, trat Apnoe ein, die aber leicht durch künstliche Atmung zu entfernen war. Dieser Effekt fehlte bei derselben Alloxandosis. Ratten, bei denen Diabetes mit Pyromekazon hervorgerufen wurde, gingen nach etwa vier Tagen zugrunde, obwohl die Blutzuckerwerte diejenigen der alloxandiabetischen Tiere nicht überschritten. Histologische Befunde werden in der ausführlichen Arbeit veröffentlicht.

Da viele in struktureller Hinsicht dem Alloxan sehr ähnliche Verbindungen nicht diabetogen sind, ist die diabetogene Wirkung des (I) bemerkenswert. Aus dieser Tatsache und zusammen mit dem Befund, dass Monoalkylalloxane diabetogen sind, Dialkylalloxane aber nicht[1], kann der Schluss gezogen werden, dass für die diabetogene Wirkung die Teilstruktur – NHCOCOCO – besonders wichtig ist. Wir beabsichtigen des weiteren, azyklische Verbindungen mit dieser Teilstruktur auf diabetogene Wirkung zu prüfen.

N. Allegretti, K. Balenović, V. Fišter und R. Munk.

Chemisches Institut und Physiologisches Institut der Universität Zagreb, Jugoslawien, den 6. Juli 1953.

Summary

It is shown that 2,3,4-triketo-tetrahydropyridine (I) exercises a diabetogenic activity on white rats when given in a dose of 80 mg/kg body weight. It is suggested that the group –COCOCONH– is responsible for this activity. This is in accordance with the observation that monoalkyl derivatives of alloxane show diabetogenic activity, while dialkyl derivatives show none.

[1] Vergleiche zum Beispiel G. Brückmann und E. Wertheimer, J. Biol. Chem. *168*, 241 (1947).

Der Einfluss minimaler Mengen Sauerstoff auf die Vergärung der Glukose durch die Kulturweinhefe «Fendant»

Seit der Entdeckung Pasteurs[1], dass sich gewisse Hefen in Abwesenheit der Luft vermehren können, ist die Korrelation zwischen dem Wachstum bzw. der Vermehrung und der Atmung bzw. Gärung (Dissimilation des Zuckers mit bzw. ohne O_2-Aufnahme) der Hefezellen in ihrer Abhängigkeit von der Konzentration bzw. Zufuhr des gasförmigen Sauerstoffs der Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Es konnte dabei festgestellt werden, dass die Assimilation der Glukose in Gegenwart geeigneter Stickstoffverbindungen unter Bildung von Plasma und Zellwandsubstanz (Wachstum bzw. Vermehrung der Hefe) sowie die Speicherung des Zuckers in Abwesenheit verwertbarer Stickstoffquellen unter Synthese von höheren Kohlehydraten (Trockensubstanzzunahme ohne Erhöhung der Zellenzahl der Hefe) durch reichliche Sauerstoffzufuhr gefördert werden[2]. Bekanntlich gewinnt man heutzutage sowohl die Bäckerei- als auch die Futterhefe durch Züchtung nach dem Lüftungs- und Zulaufverfahren, wobei allerdings der günstige Einfluss der Lüftung auf die Vermehrungsgeschwindigkeit der Hefe nicht nur auf die reichliche Zufuhr von fein und gleichmässig verteiltem Sauerstoff zurückzuführen ist, sondern auch dadurch bedingt ist,

[1] L. Pasteur, C. r. Acad. Sci. Paris *52*, 1260 (1861); *Etudes sur la bière* (Gauthier-Villars, Paris 1876); *Œuvres de Pasteur*, Bd. 5 (Masson et Cie, Paris 1928), S. 206.

[2] H. Euler und P. Lindner, *Chemie der Hefe und der alkoholischen Gärung* (Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig 1915). – H. Lundin, Biochem. Z. *141*, 310, 342 (1923); *142*, 454, 463 (1923). – H. Lüers, *Die wissenschaftlichen Grundlagen von Mälzerei und Brauerei* (Verlag Hans Carl, Nürnberg 1950). – H. Haehn, *Biochemie der Gärungen* (Walter de Gruyter & Co., Berlin 1952). – A. Rippel-Baldes, *Grundriss der Mikrobiologie* (Verlag Springer, Berlin 1952).

dass die Anreicherung von Äthylalkohol und Kohlendioxyd im Substrat verhindert wird[1].

In der Weinkelterei konnte festgestellt werden, dass die Lüftung des mit Hefe geimpften Traubensafts im frühen Stadium der Gärung eine günstige Wirkung auf den Zuckerabbau ausübt. Diese beruht nach Ribéreau-Gayon und Mitarbeitern[2] sowie Amerine und Joslyn[3] auf der Steigerung der Vermehrungsgeschwindigkeit der Hefe in Anwesenheit von Sauerstoff.

Zahlreiche Forscher haben sich mit der Umsteuerung des Zuckerdissimilationstypus der Hefen beschäftigt. In gewissen Fällen gelang es dabei, gärschwache Hefen durch Züchtung bei schlechtem Luftzutritt in gärstarke Hefen umzuwandeln. Anderseits konnte das kräftige Gärvermögen zymasereicher Rassen durch Züchtung unter starker Lüftung praktisch ganz zum Verschwinden gebracht werden[4]. Eine solche Verschiebung im Verhältnis der Atmung zur Gärung je nach der Grösse der Luftzufuhr während der Vermehrung der Hefen wird von einigen Forschern bestritten. Sie konnten zwar einen deutlichen Einfluss der Lüftungsbedingungen auf den Gasstoffwechsel der untersuchten Hefen feststellen, aber mit einer Steigerung des Gärvermögens lief immer eine Erhöhung der Atmungsintensität parallel. Eine Verminderung der Gärungsgeschwindigkeit war ferner stets mit einer Abnahme der Atmungsgeschwindigkeit verknüpft. Eine Umsteuerung oder Umstimmung des Kohlehydratstoffwechsels der Hefen in dem Sinne, dass einer von diesen Prozessen zugunsten des anderen zurücktritt, konnte nicht nachgewiesen werden. Das Verhältnis der Gärungsgeschwindigkeit zur Atmungsgeschwindigkeit stellte bei den betreffenden Hefen einen konstanten Wert dar[5].

Die gärstarken Hefen, zum Beispiel untergärige Bierhefe, sind bekanntlich wesentlich reicher an Vitamin B_1 als die gärschwachen Typen, zum Beispiel die nach dem Lüftungsverfahren erzeugte *Torula*-Futterhefe. Werden die ersten unter reichlicher Luftzufuhr gezüchtet, so nimmt ihr Aneuringehalt beträchtlich ab, während bei den letzten durch Vermehrung unter schlechtem Luftzutritt eine erhebliche Steigerung des Aneuringehalts erzielt werden kann[6].

Es konnte gezeigt werden, dass der Typus des Cytochromspektrums bei den Hefen sehr stark von den Lüftungsbedingungen, unter welchen die Züchtung stattfindet, abhängig ist[7]. Beispielsweise werden unter- und obergärige Brauereihefen, welche das zweibandige Cytochromspektrum (Gärungshefetypus) aufweisen, durch längere Fortzüchtung unter reichlichem Luftzutritt so verändert, dass sie das vierbandige Spektrum der nach dem Lüftungsverfahren erzeugten Bäckerhefe (Atmungshefetypus) annehmen. Diese Umwandlung des Spektraltypus ist aber nicht unbedingt an eine Vermehrung der Hefe gebunden, sondern kann auch in ruhenden Hefezellen (resting cells) stattfinden[1].

In den obenerwähnten Untersuchungen über den Einfluss des Sauerstoffs auf die Wechselwirkung zwischen Vermehrung, Atmung und Gärung bei den Hefen enthielt die Gasphase praktisch reinen Stickstoff oder Sauerstoff bzw. native oder synthetische Luft (1 Vol. O_2 + 4 Vol. N_2). Der Gasstoffwechsel der aeroben Hefesuspensionen wurde somit durchgehend bei hohen Sauerstoffkonzentrationen untersucht. In Zusammenhang mit unseren eigenen Untersuchungen über die Physiologie der Weinhefen[2] schien es nun von Interesse, die Wirkung minimaler Mengen Sauerstoff auf die Vergärung der Glukose durch ruhende Zellen der Kulturweinhefe «Fendant» aus Kulturen verschiedenen Alters zu studieren. Dabei wurde auch die Bedeutung der Dauer der N_2-Gasung für die physiologische Aktivität der Hefezellen untersucht.

Die zur Gewinnung des Zellmaterials benützten Nährlösungen, Kulturgefässe und Erntemethoden sowie die Details der in den Gärversuchen verwendeten Methodik wurden bereits in einem anderen Zusammenhang ausführlich beschrieben[3]. Hier sei nur erwähnt, dass das Hefematerial in der Nährlösung C gezüchtet wurde. Diese enthält nebst Mineralsalzen und Kaliumzitrat-Puffer vitaminfreies Kaseinhydrolysat als Stickstoffquelle und Glukose als Kohlenstoff- und Energiequelle[4].

Die Abhängigkeit der Gärgeschwindigkeit im approximativ geradlinigen Abschnitt der Gärkurve von der Dauer der N_2-Gasung und vom Zusatz minimaler Mengen Sauerstoff unmittelbar vor dem Einkippen der Glukoselösung

Behandlung der Hefesuspension (Vgl. Abb. *A* und *B*	Zeitspanne min	Gärgeschwindigkeit ml Kohlendioxyd pro 300 mg feuchte Hefe und Stunde
Zellen aus 17 h alten Kulturen		
1	30 – 160	15,2
2	60 – 200	13,0
3	30 – 160	14,9
4	130 – 320	8,9
5	70 – 210	13,1
6	200 – 450	6,6
7	120 – 260	11,2
8	240 – 600	5,1
9	140 – 320	9,6
Zellen aus 66 h alten Kulturen		
1	60 – 220	12,1
2	100 – 230	11,5
3	90 – 210	12,4
4	100 – 240	11,1
5	100 – 230	11,5
6	100 – 240	11,1
7	100 – 230	11,5
8	100 – 260	10,9
9	100 – 240	11,1

[1] W. Braun und R. Pfundt, Biochem. Z. *287*, 115 (1936). – R. Pfundt, Biochem. Z. *291*, 237 (1937); *294*, 300 (1937). – G. Menzinsky, Ark. Kemi (Stockholm) *2*, 1 (1950). – H. Fink, R. Lechner und E. Heinisch, Biochem. Z. *278*, 23 (1935); *283*, 71 (1936). – H. Fink und R. Lechner, Biochem. Z. *286*, 83 (1936). – K. Bernhauer, *Gärungschemisches Praktikum* (Verlag Springer, Berlin 1939).

[2] J. Ribéreau-Gayon, S. Lafourcade und M. Lafon, Ind. Agricol. Alim. *67*, 477 (1950). – J. Ribéreau-Gayon, E. Peynaud und S. Lafourcade, Ind. Agricol. Alim. *68*, 141 (1951).

[3] M. A. Amerine und M. A. Joslyn, *Table wines* (University of California Press, Berkeley 1951).

[4] F. Hayduck und H. Haehn, Biochem. Z. *128*, 568 (1922). – O. Meyerhof, Biochem. Z. *162*, 43 (1925). – O. Warburg, Biochem. Z. *189*, 350 (1927).

[5] K. Trautwein und J. Wassermann, Biochem. Z. *229*, 128 (1930). – F. Windisch, Biochem. Z. *246*, 332 (1932).

[6] H. Fink und F. Just, Biochem. Z. *308*, 15 (1941).

[7] H. Fink und E. Berwald, Biochem. Z. *258*, 141 (1933). – B. Ephrussi und P. P. Slonimski, C. r. Acad. Sci. Paris *230*, 685 (1950).

[1] C. H. Chin, Nature *165*, 926 (1950).

[2] T. Wikén und O. Richard, Antonie van Leeuwenhoek *17*, 209 (1951); *18*, 31, 293 (1952); *19*, im Druck (1953); Schweiz. Z. allg. Path. Bakt. *14*, 560 (1951).

[3] T. Wikén und O. Richard, Antonie van Leeuwenhoek *19*, im Druck (1953).

[4] T. Wikén und O. Richard, Antonie van Leeuwenhoek *17*, 209 (1951); *18*, 31, 293 (1952); *19*, im Druck (1953); Schweiz. Z. allg. Path. Bakt. *14*, 560 (1951).

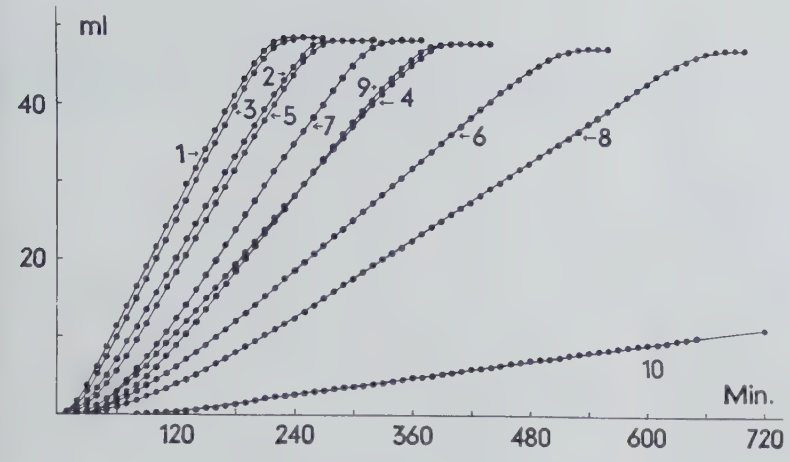


Abb. *A*. Zellen aus 17 h alten Kulturen.

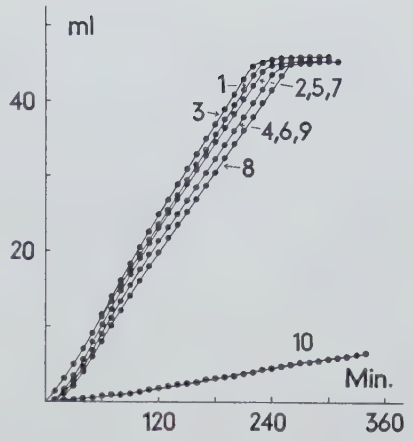


Abb. *B*. Zellen aus 66 h alten Kulturen

Die Abhängigkeit der Vergärung der Glukose von der Dauer der N_2-Gasung und vom Zusatz kleiner Mengen O_2 unmittelbar vor dem Einkippen der Glukoselösung. Kurven 1–9: CO_2-Produktion. Kurve 10: O_2-Aufnahme.

Behandlung der Hefesuspension vor dem Zusetzen der Glukoselösung:

1. 40 min Schütteln mit ruhender Luft.
2. 40 min Schütteln mit strömendem N_2.
3. 40 min Schütteln mit strömendem N_2, Zusatz von 0,6 ml O_2.
4. 40 min Schütteln mit strömendem N_2, 20 min Schütteln in ruhender N_2-Atmosphäre.
5. 40 min Schütteln mit strömendem N_2, 20 min Schütteln in ruhender N_2-Atmosphäre, Zusatz von 0,6 ml O_2.
6. 40 min Schütteln mit strömendem N_2, 40 min Schütteln in ruhender N_2-Atmosphäre.
7. 40 min Schütteln mit strömendem N_2, 40 min Schütteln in ruhender N_2-Atmosphäre, Zusatz von 0,6 ml O_2.
8. 40 min Schütteln mit strömendem N_2, 60 min Schütteln in ruhender N_2-Atmosphäre.
9. 40 min Schütteln mit strömendem N_2, 60 min Schütteln in ruhender N_2-Atmosphäre, Zusatz von 0,6 ml O_2.
10. 40 min Schütteln mit ruhender Luft.

Die Geschwindigkeit der Kohlendioxydproduktion der Hefezellen wurde volumetrisch in der Apparatur nach VON EULER, MYRBÄCK, NILSSON und ALM[1] bei 25°C gemessen, wobei die Schüttelgeschwindigkeit 100 volle Schwingungen (je 100 Hin- und Herbewegungen) pro Minute betrug. Als Gärgefässe dienten Erlenmeyer-Kolben von etwa 50 ml Gesamtvolumen mit einer seitlich eingeschliffenen Ampulle. Diese enthielten 2,0 ml Hefesuspension im Hauptraum und 1,0 ml Glukoselösung in der Seitenampulle. Dies entsprach 300 mg frischer, gewaschener Hefe bzw. 200 mg wasserfreiem Zucker. Zur Herstellung der Hefesuspension bzw. Glukoselösung benutzten wir einen 0,16 M Bernsteinsäure-Natriumsuccinat-Puffer vom pH 4,9. Der zur Gasung der Gärkolben verwendete Stickstoff wurde von Sauerstoff befreit, indem wir das Gas durch alkalische Pyrogallollösung und nachher über rotglühendes reduziertes Kupfer im elektrischen Ofen bei 400–450°C strömen liessen.

Die Ergebnisse zweier typischer Versuche sind in den Abbildungen *A* und *B* und in der Tabelle dargestellt. Es ist ersichtlich, dass die Geschwindigkeit der Vergärung der Glukose durch die ruhenden Hefezellen, welche aus den 17 h alten Kulturen stammten, unter anaeroben Bedingungen sehr stark von der Art der N_2-Gasung abhängig ist, indem sie kräftig abnimmt (13,0 bzw. 8,9, 6,6 und 5,1 ml CO_2 pro 300 mg feuchte Hefe und Stunde), wenn die Dauer der N_2-Behandlung grösser wird (40 bzw. 40 + 20, 40 + 40 und 40 + 60 min). Es geht ferner hervor, dass durch den Zusatz einer kleinen Menge Sauerstoff (3,0 ml Luft oder 0,6 ml O_2) eine günstige Wirkung auf die Gärung hervorgerufen wird, indem die Geschwindigkeit der Kohlendioxydproduktion wesentlich gesteigert wird (von 13,0 bzw. 8,9, 6,6 und 5,1 auf 14,9 bzw. 13,1, 11,2 und 9,6 ml CO_2 pro 300 mg feuchte Hefe und Stunde). Beim Zellmaterial aus den 66 h alten Kulturen konnte dieser Einfluss der Dauer der N_2-Gasung bzw. des Zusatzes einer kleinen Menge Sauerstoff nicht oder nur in geringem Ausmasse festgestellt werden (von 11,5 bzw. 11,1, 11,1 und 10,9 auf 12,4 bzw. 11,5, 11,5 und 11,1 ml CO_2 pro 300 mg feuchte Hefe und Stunde).

Der N_2- bzw. O_2-Effekt wurde durch die Ergebnisse zahlreicher weiterer Versuche bestätigt. In einigen von diesen wurde die alkalische Pyrogallollösung, welche zur Absorption des im Bombenstickstoff vorhandenen Sauerstoffs diente, durch eine alkalische Lösung von Natriumhydrosulfit (Natriumhyposulfit, $Na_2S_2O_4$) ersetzt. Die gleichen Effekte konnten auch nach Gasung mit Argon festgestellt werden.

Der Zusatz von 3,0 ml Luft oder 0,6 ml Sauerstoff entspricht einer O_2-Konzentration in der Gasphase von etwa 1 Vol.%. In Experimenten mit synthetischen Gemischen von Stickstoff und Sauerstoff konnte der erwähnte Effekt bereits in Anwesenheit von 0,01 bis 0,05 Vol.% Sauerstoff eindeutig nachgewiesen werden.

In ruhenden Zellen der Weinhefe «Fendant» aus sehr jungen Kulturen scheint somit eine oder mehrere Komponenten des Zymasesystems durch Gasung mit Stickstoff oder Argon inaktiviert zu werden. Die Inaktivierung wird durch minimale Mengen Sauerstoff ganz oder teilweise aufgehoben. Bei ruhenden Zellen aus alten «Fendant»-Kulturen können diese Effekte nicht oder nur in geringem Ausmasse festgestellt werden.

Diese Arbeit gehört in den Rahmen der Untersuchungen über die Physiologie der Weinhefen, welche von der Abteilung für Landwirtschaft des Eidgenössischen Volkswirtschaftsdepartements aus dem Weinbaufonds unterstützt werden. Den zuständigen Behörden sind wir zu grossem Dank verpflichtet. Fräulein R. BUCHMANN danken wir bestens für sorgfältige Assistenz.

T. WIKÉN und O. RICHARD

Institut für landwirtschaftliche Bakteriologie und Gärungsbiologie, Eidgenössische Technische Hochschule, Zürich, den 14. Juli 1953.

[1] R. NILSSON, Meth. Fermentforschung (hg. von BAMANN und MYRBÄCK) *3*, 2150 (1941).

Summary

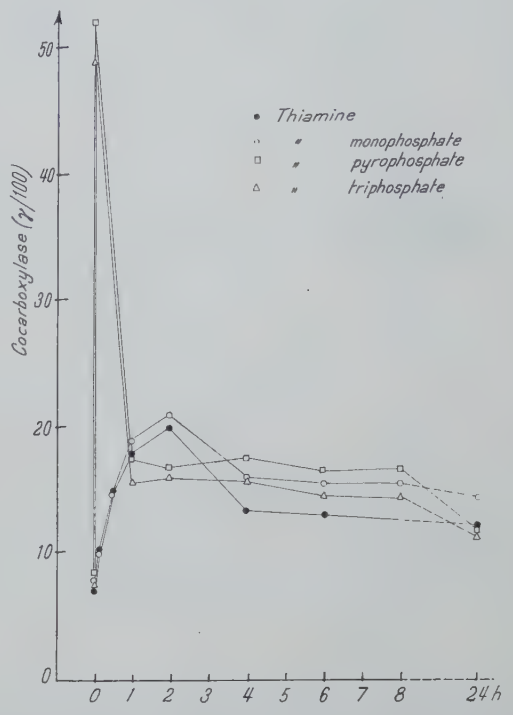
This study deals with the effect of minute amounts of oxygen upon the fermentation of glucose by resting cells of the tame wine yeast Fendant grown for 17 and 66 h, respectively, in a synthetic substrate containing glucose, vitamin-free casein hydrolysate, citrate buffer and mineral salts. The results prove conclusively the dependence of the metabolic activity of the yeast cells from young cultures on the duration of flushing with oxygen-free nitrogen or argon before the addition of glucose, the rate of carbon dioxide production in the approximately linear phase of fermentation decreasing considerably with increasing flushing times. This inactivation of the cells is removed, as a whole or partly, at oxygen tensions greater than 0·01–0·05 % by volume. Resting cells from old Fendant cultures show the effects mentioned only to a very small extent. It is assumed that in resting cells from young Fendant yeast cultures one or more components of the zymase system are inactivated on flushing with nitrogen or argon. The activity is restored, quantitatively or partly, by minute amounts of oxygen introduced prior to the addition of glucose.

The Level of Blood Cocarboxylase after Administration of Thiamine and its Phosphoric Esters

Various aspects of thiamine and diphosphothiamine (DPT) metabolism have been investigated by several authors[1]. Since Markees and Meyer[2] pointed out the therapeutical importance of DPT, the fate of this coenzyme, when administered parenterally, has been taken into account. The level of blood cocarboxylase was studied after thiamine[3] and DPT[4] injection. The excretion of thiamine by the kidneys after administration of thiamine and DPT was studied by Tatsuo Abe[5]. According to this author, the administration of both thiamine and DPT is followed by the excretion of free thiamine, and it has been found that when DPT is injected, the elimination of thiamine is extended over a longer period of time.

The purpose of this work was to investigate the modifications of the content of blood cocarboxylase when thiamine or one of its phosphoric esters (mono-, pyro-, tri-) was administered.

The experiments were performed on 6 male dogs kept on a standard diet. The amount of blood cocarboxylase in each animal was determined by the method of Westenbrink[6] before intravenous injection of free thiamine (3 mg/kg) and at different times after this administration over a period of 24 h. At one week intervals, the same type of experiment was repeated by injecting intravenously monophosphothiamine (4 mg/kg), diphosphothiamine (5 mg/kg) and triphosphothiamine (6 mg/kg) respectively. The results of these experiments are given in the Figure where the points of the curves represent the average of the results obtained for all 6 animals.



The content of blood cocarboxylase in dogs after intravenous injection of thiamine, monophoshothiamine, diphosphothiamine, and triphosphothiamine.

From the Figure it can be seen that the administration of thiamine and monophosphothiamine brings about an increase in blood cocarboxylase, its maximum being 2 h after injection. Furthermore, monophosphothiamine appears to be somewhat more active than free thiamine. The administration of diphosphothiamine and triphosphothiamine is immediately followed by a sharp increase in blood cocarboxylase activity. However, between the first and the third hour, the level of blood cocarboxylase is lower than when thiamine and monophosphothiamine are injected.

These results indicate that the administration of all three thiamine phosphoric esters is more effective than that of thiamine itself in maintaining the level of blood cocarboxylase higher than in normal conditions for at least 24 h. The Figure shows clearly that triphosphothiamine has the same behaviour as DPT. This fact provides strong evidence that *in vivo* triphosphothiamine is not immediately split into monophosphothiamine and pyrophosphate, as was observed *in vitro*[1].

The thiamine phosphoric esters used in this work were prepared according to Viscontini *et al.*[2]. We are indebted to Prof. Viscontini for his suggestions in the preparation of these substances.

Dagmar Siliprandi and F. Laviano

Institute of Biological Chemistry, University of Rome, June 15, 1953.

[1] S. Ochoa, in *The biological action of the vitamins*, by E. A. Evans Jr. (University of Chicago Press, 1944), p. 17. – B. C. P. Jansen, Vitamins and Hormones *7*, 83 (1949). – H. G. K. Westenbrink, Expos. ann. bioch. méd. *12*, 121 (1951).

[2] S. Markees and F. W. Meyer, Schweiz. med. Wschr. *79*, 931 (1949).

[3] H. Van Marken Lichtenbelt and E. Florijn, Bioch. bioph. Acta *8*, 349 (1952). – N. Siliprandi, F. Navazio, and M. Lovetti, Boll. Soc. it. Biol. Sper. *28*, 263 (1952).

[4] H. Van Marken Lichtenbelt and E. Florijn, Bioch. bioph. Acta *8*, 349 (1952). – D. Siliprandi and F. Laviano, Boll. Soc. it. Biol. Sper. *28*, 264 (1952).

[5] Abe Tatsuo, J. Japan. Soc. Food Nutr. *1*, 175 (1949).

[6] H. G. K. Westenbrink and E. Steyn Parvé, Inter. Rev. Vitam. Res. *21*, 461 (1950).

[1] M. Viscontini, G. Bonetti, C. Ebnöther, and P. Karrer, Helv. chim. Acta *34*, 1388 (1951).

[2] M. Viscontini, G. Bonetti, and P. Karrer, Helv. chim. Acta *32*, 1478 (1949).

Résumé

On a étudié sur le chien les courbes de l'activité cocarboxylasique du sang après injection de thiamine et des esthers mono di- et triphosphoriques de cette vitamine.

Antigenicity and Enzyme Activity of *Salmonella typhosa*

The relationship of antigenic make-up to the virulence of the typhoid bacilli has been the subject of extensive studies[1]. No attempt however appears to have been made to study the enzymatic activity of the various types of strains (Vi, O and H) in relation to their antigenicity and virulence. In the course of investigations along this line certain marked differences were observed in the oxidative metabolism of glutamic acid and tyrosine by the various strains possessing different antigenic characteristics. The present communication describes these results.

The following strains were used:

(1) Bhatnagar's strain ViI[2] having predominantly the Vi antigen and no H antigen at all (O inagglutinable, low virulence).
(2) Watson's V strain possessing all the three Vi, O, and H antigens (O inagglutinable, highly virulent).
(3) H 901 having H and O antigen (O agglutinable, low virulence).
(4) O 901 possessing O antigen only (highly sensitive to O-agglutinins and of low virulence).

All these cultures were maintained on the beef heart infusion agar medium, pH 7·6.

The metabolic studies were carried out by the conventional Warburg's technique. 1 ml of M/15 phosphate buffer of pH 7·0 along with 1 ml of bacterial suspension was placed in the main compartment of the flask. In the centre cup was kept 0·2 ml of 10% KOH and a 2 cm^2 filter paper. 1·0 ml M/100 L-glutamic acid or L-tyrosine (B.D.H.) was taken in the side arm. The bacterial suspension was made from a 24 h growth at 37°C washed twice with 0·85% saline and finally adjusted to 40% transmission in a Lumetron photoelectric colorimeter Type 400 A using red filter (650 mμ). After equilibration (38·5°C), the substrate was tipped in the main compartment and the oxygen consumption was measured for a period of 2 h. The results at 60 and 120 min are presented in the Table.

Metabolism of glutamic acid and tyrosine by different antigenic strains of *S. typhosa*

Substrates	Time in minutes	Oxygen consumption (μl)			
		ViI	Watson's V	H–901	O–901
L-Glutamic-acid . . .	60	141·2	89·8	73·7	65·3
	120	628·1	234·0	109·6	110·8
L-Tyrosine .	60	63·0	35·1	12·0	10·8
	120	269·5	67·3	18·0	18·0
Endogenous .	60	13·8	21·8	19·4	28·6
	120	23·4	30·0	25·2	34·9

[1] A. Felix and R. M. Pitt, Brit. J. Exptl. Path. *15*, 346 (1934); Lancet. *1*, 186 (1934); J. Hyg. *35*, 428 (1935).

[2] S. S. Bhatnagar, C. G. J. Speechly, and M. Singh, J. Hyg. *38*, 663 (1938).

It is evident from this Table that the strains tested metabolised the two substrates in a markedly different manner. The maximum oxygen consumption in case of glutamic acid was shown by the strain most rich in Vi antigen (ViI) amounting to approximately six times that of the O-agglutinable strains (H–901, O–901) devoid of Vi antigen. The next in order was the Watson's V, which gave only 30% respiration as compared to that of the ViI. On the other hand, H–901 and O–901 gave almost the same metabolism with respect to glutamic acid, the oxygen consumption in 2 h being approximately 110 μl.

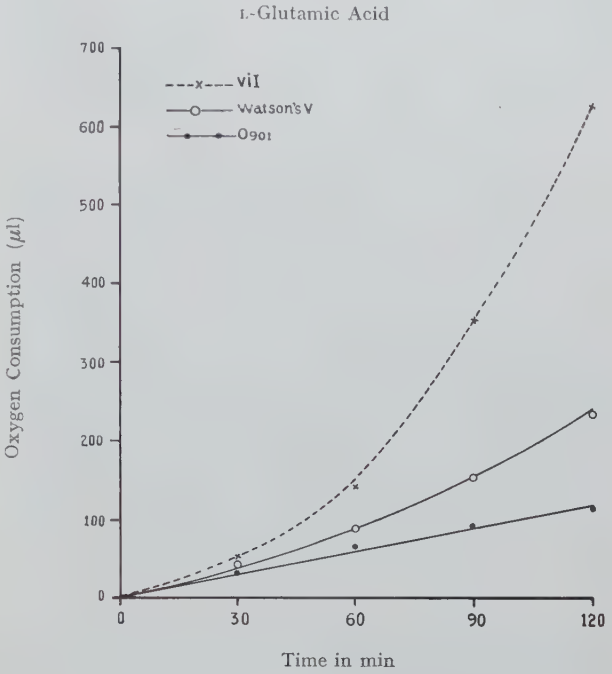


Fig. 1.—Metabolism of l-glutamic acid by different antigenic strains of *S. typhosa*.

The results with tyrosine (Table) follow essentially the same pattern, with the ViI strain showing approximately 42% of the corresponding activity for glutamic acid in 2 h. The differences between the various antigenic strains are well marked in this case also. Metabolic activity of the Watson's strain and that of the other 2 strains corresponds to about 25 and 7% respectively of the ViI strain.

The time reaction curves for the ViI, Watson's V and O–901 with glutamic acid are presented in Figure 1. All the three strains seem to show about the same metabolic activity up to first half an hour period after which the curve for ViI rises sharply. In the case of tyrosine also, the differences between the various strains are well marked as can be seen from Figure 2, where the oxygen consumption (μl) has been plotted against time of reaction.

It will be seen from the results presented that ViI strain has the maximum metabolic activity towards both glutamic acid and tyrosine, whereas Watson's V strain, which antigenically occupies an intermediate position between the completely O-inagglutinable strain (ViI) and the O-agglutinable strains, metabolises these two substrates to a lesser degree. H–901 and O–901 strains show more or less the same activity. It would appear that 'Vi' antigen is in some way responsible for the differences observed in metabolism.

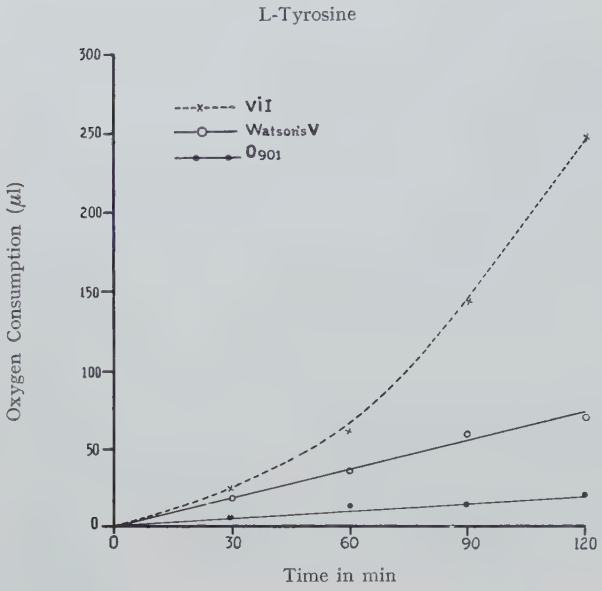


Fig. 2.—Metabolism of L-tyrosine by different antigenic strains of *S. typhosa*.

Further studies employing various substrates are in progress with a view to find a possible correlation between the enzyme make-up and the antigenic structure of strains of *S. typhosa* differently characterised.

Our thanks are due to Dr. B. Mukerji, Director, Central Drug Research Institute, Lucknow, for his kind permission to carry on the studies reported here, in the laboratories of the Institute.

G. C. Shrivastava[1],
S. C. Agarwala[2], and S. S. Bhatnagar[1]

Caius Research Laboratory, St. Xavier's College, Bombay, and Central Drug Research Institute, Lucknow, India, July 9, 1953.

Zusammenfassung

Der Metabolismus von Glutaminsäure und Tyrosin verschiedener antigener Stämme von *Salmonella typhosa* wurde studiert. Der Stamm ViI gab den höchsten Sauerstoffwert gefolgt von Watsons V, O-901 und H-901. Es wird angenommen, dass Vi für diese Unterschiede verantwortlich gemacht werden könnte.

[1] Caius Research Laboratory, St. Xavier's College, Bombay.
[2] Central Drug Research Institute, Lucknow, India.

An Ultraviolet Microspectrophotometric Study of the Purkinje Cells of the Adult Albino Rat[1]

It has been shown by Hydén[2] and Brattgård and Hydén[3] that the chemical composition of the Purkinje cells of the adult animal varies quantitatively with respect to nucleic acids and proteins, and it has been stated that such variation probably corresponds to differences in the functional conditions of these cells.

[1] Preliminary note.
[2] H. Hydén, Acta Physiol. Scand. *6*, Suppl. 17 (1943).
[3] S. O. Brattgård and H. Hydén, Acta Radiolog. Suppl. *94* (1952).

It remains to be established, however, how the cytochemical features of Purkinje cells are related to the different stages of activity. With a view to a closer approach to this problem, a preliminary investigation of the Purkinje cells of the adult albino rat has been performed, in order to evaluate the variability in the nucleic acids and protein content of these cells under physiological conditions. To such a purpose the methods for quantitative determinations, based upon the specific absorption in ultraviolet, which have been developed by Caspersson[1], have been employed: in particular the intense absorption of nucleic acids at 2650 Å and the main absorption band of the average protein substances at 2800 Å have been used. The present report describes the results obtained by the photoelectric microabsorption technique. A detailed discussion of the results will be published elsewhere.

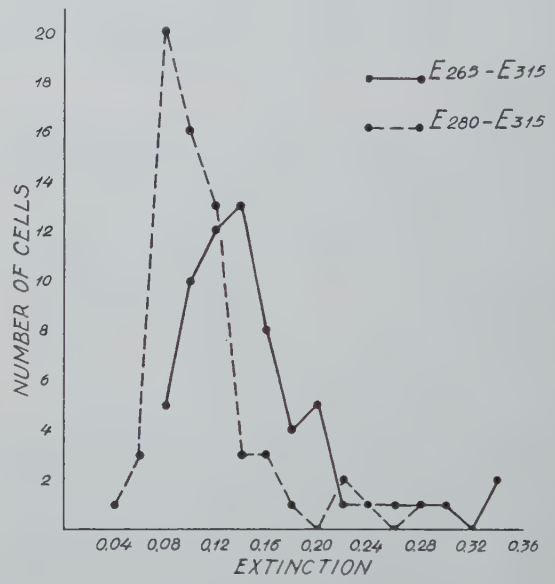


Fig. 1.—Frequency distribution of ultraviolet extinction values at 2650 Å and 2800 Å of Purkinje cells, "corrected" by the subtraction of the extinction at 3150 Å: mean cytoplasmic values.

Material and methods. The anterior lobe of vermis cerebelli of an adult albino rat was treated in accordance with the freezing-drying method, embedded in paraffin and sliced in sections 5μ thick. The absorption measurements were carried out on the sections immersed in glycerine by the universal ultramicrospectrograph, which has recently been developed by Caspersson[2]. The diameter of the area in the object which was projected into the photomultiplier tube was about 0·77 μ. In order to obtain a mean extinction value for the cytoplasm of each cell it was considered sufficient to carry out the measurement by the scanning device, along a single cytoplasmic track. The cells selected for measurement were those which contained in the section the major part of the nucleus and which showed no signs of shrinkage. The transmission curves obtained with the microspectrograph were transformed into extinction curves by means of an automatic extinction calculator, while an integrator arrangement registered in the same time the surface under the extinction curve, that is the total extinction

[1] T. Caspersson, Skand. Arch. Physiol. *73*, Suppl. 8 (1936); J. Roy. Micr. Soc. *60*, 8 (1940); *Cell growth and cell function*. W. W. Norton Co., New York, 1950.
[2] T. Caspersson, Exp. Cell. Res. *1*, 595 (1950). – T. Caspersson, F. Jacobsson, and G. Lomakka, Exp. Cell. Res. *2*, 301 (1951).

Ultraviolet extinction values of the cytoplasm of PURKINJE cells before and after digestion by ribonuclease, and before and after extraction with water

Cytoplasm Cell No.		E_{265}–E_{315}			E_{280}–E_{315}			E_{315}		
		Before	After	Variation %	Before	After	Variation %	Before	After	Variation %
Ribonuclease digestion	55	0·252	0·063	−75	0·164	0·05	−69·5	0·070	0·075	+ 7·14
	56	0·172	0·03	−82·6	0·109	0·017	−84·4	0·069	0·074	+ 7·25
	57	0·214	0·066	−69·15	0·157	0·048	−69·4	0·077	0·076	− 1·3
	58	0·188	0·048	−74·47	0·143	0·034	−76·2	0·074	0·137	+85·1
	59	0·182	0·015	−91·76	0·128	0·025	−80·5	0·059	0·089	+50·8
	60	0·137	0·007	−94·9	0·089	0·017	−80·9	0·067	0·086	+28·4
Water extraction	61	0·137	0·086	−37·2	0·124	0·070	−43·6	0·029	0·050	+72·4
	62	0·147	0·138	− 6·1	0·116	0·121	+ 4·3	0·096	0·114	+18·7
	63	0·164	0·067	−59·1	0·144	0·064	−55·6	0·062	0·083	+33·9
	64	0·090	0·067	−25·5	0·067	0·060	−10·4	0·050	0·068	+36
	65	0·076	0·061	−19·7	0·074	0·071	− 4·1	0·057	0·050	−12·3

along the cytoplasmic track: from this and the length of the track the average extinction coefficient was calculated.

65 PURKINJE cells were measured with the ultramicrospectrograph, at three wavelengths, namely at 2650 Å, very near the nucleotide absorption maximum, at 2800 Å, i.e. at the protein absorption maximum and at 3150 Å, where the specific chemical absorption is practically nil and only a non-specific light loss, due to scattering and reflection in the preparation, is thought to occur. Moreover, for a few cells a complete absorption spectrum was determined.

Some cells were measured along the same track before and after the digestion with WORTHINGTON crystalline ribonuclease (0·2 mg/1 cm^3 distilled water) for 2 h at 37° C. In order to free the enzyme from any possible proteolytic activity, the ribonuclease was boiled in saturated ammonium sulphate, according to the procedure proposed by MC DONALD[1]. Some other cells were measured before and after extraction with distilled water at 37°C for 2 h.

Results and discussion. The frequency distribution of ultraviolet extinction values at 2650 and 2800 Å for the cytoplasm of the measured cells is presented in Figure 1: the values have been "corrected" by the subtraction of the extinction at 3150 Å (on the arbitrary assumption that the observed E_{315} represents a greater part of non-specific light losses at all wavelengths[2]). One single cell, not included in the graph, has shown very high extinction values, namely E_{265}-E_{315} = 0·478 and E_{280}-E_{315}= 0·377. It appears from the graph that the modal extinction value at 2650 Å is in the neighborhood of 0·14, whereas that at 2800 Å approximates 0·1. A marked spread of extinction values is clearly evident: it is probably due mainly to biological variability, to a lesser extent to the effects of the preparatory treatment. The spread of individual observations appears also from the high sigma values (respectively 0·07 for the data of E_{265}-E_{315} and 0·054 for those of E_{280}-E_{315}). The distribution curve shows a positive skewness with its mode to the left of the mean.

[1] M. R. MC DONALD, J. Gen. Physiol. *32*, 39 (1948).

[2] It is actually difficult to estimate in the individual cases the proportions of the light-losses due to reflection (independent of wavelength) and to scattering in the preparation: the latter, on the other hand, according to the results of the ribonuclease tests (see later), does not seem to vary, in this material, in inverse proportion with the 4th power of the wavelength (RAYLEIGH's formula), but rather with a lower power of lambda, even if we assume that it contributes only for one half to the loss of light at 3150 Å.

The study of the absorption spectra has shown a distinct nucleic acid band and a protein band, even in the curves taken from very slightly absorbing cells (Fig. 2).

In the Table the ultraviolet extinction values of the cytoplasm of some PURKINJE cells are recorded which were measured before and after digestion by ribonuclease, and before and after extraction with water respectively. In view of the shrinkage caused by the action of temperature and the dehydration, it was found advisable to correct the data for E_{265}-E_{315} and E_{280}-E_{315}, obtained after treatment with ribonuclease and water, by reducing them in the same percentage proportion in which the cell section areas appeared to be reduced: such a correction on the contrary was not made for the E_{315} values, as it was difficult to evaluate the influence of the decrease in cell volume upon the aspecific losses of light.

It appears from the table that the extinction at 3150 Å has more or less increased after digestion by ribonucle-

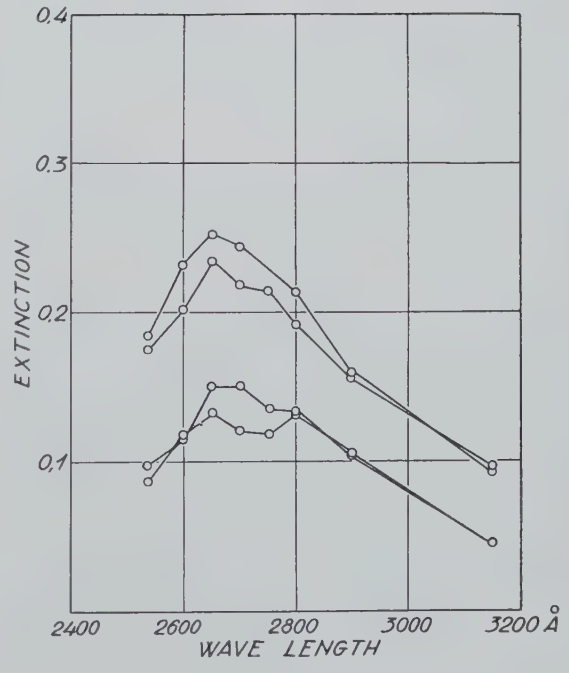


Fig. 2.—Absorption spectra from the cytoplasm of different PURKINJE cells (mean values). All curves show a nucleotide band at 2650 Å and a protein band at 2750 or 2800 Å.

ase, sometimes even in a great degree: this is probably due to the aggregation of the protein particles in larger masses as a result of the action of the temperature: the action of the enzyme on the contrary seems to be of no importance in this respect, since an increase of the extinction values ranging within the same limits has been observed also after extraction with water.

The values of E_{265}-E_{315} appear to be markedly reduced after digestion by ribonuclease; the values of E_{280}-E_{315} too are decreased, in the same or in a slightly lesser degree than the former. Also after extraction with water there is a more or less considerable reduction of the extinction values, but it is in any way much lesser than after treatment with ribonuclease. This large variability in the effects of water extraction, which does not appear to be in a close relationship with the initial extinction values, makes it impossible to establish, in the case of digestion by ribonuclease, how much is due to the action of the enzyme and how much to the water extraction. On the other hand, it should be noted that, according to Brattgård and Hydén[1], the digestion by ribonuclease cannot be compared with a simple water extraction, since the enzyme has a denaturing effect on the protein structures; in fact, after treatment with ribonuclease, those authors did not observe any loss in weight, determined by X-ray microradiography, other than that which could be referred to the action of the enzyme. On the basis of this assumption, the marked reduction of the extinction values at 2650 Å, after digestion by the enzyme, is due to the remotion of PNA and, in a much lesser degree, to the release of the proteins, which are attached to the PNA and which go into solution together with the splitting off of it; the reduction of the extinction at 2800 Å, on the other hand, must be referred to the same factors, except that the release of the proteins bound to the PNA has, in such regard, a greater influence at this wavelength than at 2650 Å. A direct action of the ribonuclease on the proteins, on the contrary, should not be admitted, since the enzyme used in the present work had to be considered free from proteolytic activity.

I wish to express my great indebtedness to Prof. T. Caspersson, Director of the Institute for Cell Research and Genetics, for his generous hospitality and valuable advice and interest. My sincere thanks are also due to Dr. G. Moberger for kind help and to Ing. J. Kudynowski for technical assistance.

G. Attardi[2]

Institute for Cell Research and Genetics, Karolinska Institutet, Stockholm, and Institute of Histology and General Embryology, University of Padua, July 14, 1953

Résumé

L'auteur a fait une étude microspectrophotométrique des cellules de Purkinje du rat blanc adulte. La courbe de distribution des fréquences montre une remarquable dispersion des valeurs d'extinction cytoplasmiques à 2650 Å et 2800 Å, avec un groupement des fréquences plus hautes vers les valeurs basses. L'étude des spectres d'absorption a démontré un maximum d'absorption des nucléotides et un maximum protéique, même dans le cytoplasme des cellules moins absorbantes.

La digestion des coupes par une ribonucléase dépourvue d'activité protéolytique a provoqué une diminution considérable des valeurs d'extinction cytoplasmique à 2650 Å et 2800 Å; aux mêmes longueurs d'onde l'extraction par l'eau distillée a déterminé une réduction d'extinction très variable, mais en tout cas bien inférieure à celle provoquée par l'enzyme. Après la digestion par la ribonucléase, ainsi qu'après l'extraction par l'eau, on a observé une augmentation plus ou moins remarquable des pertes non spécifiques de lumière dues à la diffraction et à la réflexion dans la préparation.

[1] S. O. Brattgård and H. Hydén, Acta Radiol. Suppl. *94* (1952).

[2] *Present address:* Institute of Histology and General Embryology, University of Padua.

A Model for the Cortical Reaction of Fertilization in the Sea-Urchin Egg

The disappearence of the cortical birefringence of the sea-urchin egg as a result of fertilization[1] has been tentatively interpreted as a disarrangement of the submicroscopic structure due to the splitting of the lipoprotein complex of the cortical layer through the action of some agent introduced by the sperm[2].

To check this hypothesis, a model experiment has been devised. As a model for the cortical layer of the unfertilized sea-urchin egg, the lipoprotein of the hen's egg–lipovitellin–has been prepared according to Chargaff[3]. Dyalisis of the lipovitellin against sea-water results in a whitish emulsion. To this a fresh suspension of sperm of *Arbacia lixula* was added and at various intervals of time (from 2 to 15 min) free phospholipids were extracted with cold ether. The extract was evaporated, dried with anhydrous Na-sulphate and redissolved in ether and chloroform. After evaporation, lipid-P was determined. Zero time tubes were extracted with cold ether immediately upon addition of sperm to the lipovitellin. A certain amount of ether-extractable phospholipids was present in our preparations of lipovitellin. However, no further spontaneous release of phospholipids occurred on standing at room temperature for the time of the experiment. Therefore, together with each experiment a control was run in which sea-water was added to the lipovitellin instead of sperm.

μg of phospholipid-P released from lipovitellin under the influence of sperm of *Arbacia lixula*

Control (lipovitellin)	Time after mixing, in minutes				
	0	2	5	10	15
10·5	22·2	27·4			
12·8	29·0		35·0		
22·4	32·4			45·4	
15·2	32·4				44·4
9·8	12·2				15·1

The results of the experiments are summarized in the Table. They show that under the influence of sperm, phospholipids are released from the lipovitellin. This model–although certainly a very rough one–at least indicates that sperm are endowed with mechanisms which enable them to break-up lipoprotein bonds, thus releasing the phospholipids. That may be considered to support our interpretation of the cortical reaction of fertilization in the sea-urchin egg.

[1] A. Monroy, Exper. *1*, 335 (1945). – A. Monroy and G. Montalenti, Biol. Bull. *92*, 151 (1947). – Lord Rothschild and M. M. Swann, J. Exp. Biol. *26*, 164 (1949). – S. Inoué and K. Dan, J. Morphol. *89*, 423 (1951).

[2] A. Monroy, J. Cell. Comp. Physiol. *30*, 105 (1947).

[3] E. Chargaff, J. Biol. Chem. *142*, 491 (1942).

This investigation has been supported by grants of the Istituto Superiore di Sanità, Rome, and the Banco di Sicilia, Palermo.

A. Monroy

Laboratory of Comparative Anatomy, University of Palermo, July 28, 1953.

Riassunto

Da una soluzione di lipovitellina (la lipoproteina del tuorlo dell'uovo di pollo) trattata con spermi vivi di *Arbacia lixula* si ha liberazione di fosfolipidi. Questo esperimento è considerato un modello della reazione corticale di fecondazione dell'uovo di riccio di mare.

On the Incorporation of Radioactive Amino Acids into the Protein Fraction of *Torula utilis*

Torula utilis incorporates labeled carbon supplied in the form of DL-amino acids into its protein fractions by an enzymatic process[1]. It is of interest to learn whether there is a preferential utilization of one optical isomer. When an inert isomer is added to the radioactive racemic mixture prior to incubation with the organism the isomer should decrease by isotope dilution the amount of radioactive protein produced if the isomer is identical with that member of the racemic mixture which the cells select for incorporation into the protein fraction. The results given in the table were obtained by incubating *Torula utilis* with DL-alanine –1– C^{14}. Since there is a decrease in radioactivity of the protein fraction on addition of either the inert L or the D isomer, it must be assumed that the yeast cell utilizes both isomers for incorporation into the protein fraction.

Effect of Addition of Inert Optical Isomers on Incorporation of DL-alanine –1– C^{14} into *Torula utilis* Proteins

Substance Added	Relative Radioactivity of Protein Fraction
Control, standard medium only	100
10 mg inert L-alanine	4·6
10 mg inert L-alanine	4·3
10 mg inert D-alanine	12·8
10 mg inert D-alanine	11·9

Each incubation flask contained 0·2 ml packed cells suspended in 2 ml standard medium (2) and 0·2 mg ($2{\cdot}4 \times 10^{-3}$ mc) of DL-alanine –1– C^{14}. The flasks were incubated at 37°C for 45 min in an oxygen atmosphere. The method of analysis has been described in a previous paper[2].

F. Friedberg

Department of Biochemistry, Howard University, Washington, D.C., June 1, 1953.

Zusammenfassung

Der Eiweissanteil in Gegenwart von radioaktivem DL-Alanin gezüchteter Hefe zeigt eine Aktivitätsverminderung, wenn der Suspension nicht radioaktives D- oder L-Alanin zugefügt wird. Offenbar vermag die Hefezelle beide Isomere auszunützen.

[1] A. H. Webb, F. Friedberg, and L. M. Marshall, Biochim. biophys. Acta *6*, 568 (1951).
[2] F. Friedberg and A. H. Webb, J. Bact. *58*, 151 (1949).

L-Arginin als Bewegungsregulator des «Venenherzens»

Mit der völligen Isolierung einzelner Teilstücke von Flughautvenen der *Chiroptera* (Fledermäuse und Flughunde) und der Entwicklung des «Venensäckchen-Präparates»[1], haben wir die autochthone Pulsautomatie dieser glatt-muskulären Blutgefässe nachgewiesen. Dann konnte mit Binnendruckreizen der aktive Venenpuls ausgelöst und mit steigendem Druck die Pulsfrequenz erhöht werden. Die intravaskuläre Dehnung ist also ein natürlicher Reiz für die Venenperistaltik[2]. Ferner ermittelten wir eine auffallende Temperaturabhängigkeit der Venenpulsfrequenz, welche über ihren gesamten biokinetischen Temperaturbereich von rund 45°C streng der van-t'Hoff-Arrhenius-Regel gehorcht[3]. Unsere Untersuchungen über die Beteiligung des Sauerstoffs bei der autonomen Venenpulsation[4] wie auch die Temperaturversuche machen es wahrscheinlich, dass der Organisation der aktiven Pulsation ein vermutlich einfacher biochemischer Vorgang zugrunde liegt. Der Temperaturkoeffizient nach van't Hoff Q_{10} entspricht jedenfalls dem, was man sonst von chemischen und enzymatisch gesteuerten Vorgängen her kennt.

Die Prüfung der elektrotonischen Erregbarkeitsänderungen[5] und die Reaktionen der Vene auf weitere elektrische Reize[6] ergaben Kriterien für die Primitivität des kontraktilen Apparates. Auch beim Elektrovenogramm fanden wir ausgesprochen elementare Verhältnisse[7].

Die Untersuchungen der ionalen Einflüsse auf diese Gefässe liessen erkennen, dass die Ionen selbst als Pulsauslöser nicht in Frage kommen können. In der adäquaten Ringerlösung kommt die aktivpulsierende Vene relativ rasch zum diastolischen Stillstand[8]. Mit den bekannten kreislaufaktiven Wirkstoffen, wie Adrenalin, Histamin und Acetylcholin, wurden in physiologischen Konzentrationen nur geringfügige Effekte erzielt[8].

Hingegen konnten wir mit dem dialysablen Anteil des Fledermausserums wie auch anderer Säugerseren meistens und ausgesprochen stark den Puls auslösen bzw. anregen und verstärken[8,9]. Wir haben inzwischen auf der Suche nach diesem vom Blutplasma gelieferten humoralen Auslöser systematisch die freien Aminosäuren geprüft und im L-*Arginin* den spezifischen Reizstoff gefunden. Nach fermentativem Abbau des Arginins mit Arginase, nach Decarboxylierung oder papierchromatographischer Abtrennung des Arginins unterbleibt die anregende Wirkung des zur Badeflüssigkeit (adäquate Ringerlösung) zugetropften Serums. Das L-*Arginin* (synthetisches und das aus dem Serum isolierte *Arginin*) bewirkt in Konzentrationen von 5 bis 100 γ pro cm^3 an der isolierten Flughautvene regelmässig und langfristig drei typische Vorgänge: 1. Frequenzsteigerung, 2. Tonuserhöhung und 3. Amplitudenvertiefung. Die ausführliche Beweisführung für das L-*Arginin* als herzaktive Substanz erscheint zusammen mit unseren Befunden über die Wirkungsweise diverser Herzextrakte in «Helvetica physiologica Acta». Wir halten hier nur das Hauptergebnis fest, dass der von uns früher als eiweissfreier Reizstoff im Serumdialysat eingeengte myotrope Faktor des Venenherzens das L-*Arginin* ist.

[1] H. Mislin, Helv. physiol. Acta *5*, C3 (1947).
[2] H. Mislin, Helv. physiol. Acta *5*, C18 (1947).
[3] H. Mislin, Rev. suisse Zool. *48*, 563 (1941).
[4] H. Mislin, Helv. physiol. Acta *7*, C15 (1949).
[5] H. Mislin, Helv. physiol. Acta *6*, C31 (1948).
[6] H. Mislin und M. Kaufmann, Rev. suisse Zool. *56*, 344 (1949).
[7] H. Mislin, Exper. *4*, 28 (1948); Helv. physiol. Acta *8*, C74 (1951).
[8] H. Mislin, Exper. *7*, 385 (1951).
[9] H. Mislin, Z. f. Kreislaufforsch. *42*, 620 (1953).

Meiner Assistentin Frl. L. Riesterer danke ich für ihre wertvolle Mitarbeit.

H. Mislin

Zoologische Anstalt der Universität Basel, den 1. September 1953.

Summary

Based on former experiments it is shown that the venous pulse on the isolated vein of the membrane of *Chiroptera* (preparation of the venous sack) is caused by a humoral factor, which is isolated in the serum dialysate of bats and other mammals as L-*arginine*. This amino-acid is responsible for the increasing of amplitude, tonus, and frequency.

Antagonism between Tropolone and Colchicine in Rat Fibroblast Cultures

In extension of previous work on the mechanism of the metaphase arrest by colchicine and on agents antagonizing this effect in cultures of rat fibroblasts[1], we should like to present here a report on the influence of the simplest structural analogue of colchicine, namely tropolone (2-hydroxy-2, 4, 6-cyclo-heptatrien-1-one)[2], on this system.

In an earlier study it was established that three cycloheptene derivatives, tropolone, its methylether and 4,5-tetramethylene tropolone, did not appear to act as spindle poisons and, in contrast to colchicine, failed to produce any significant metaphase arrest[3]. Further analysis of these observations suggested that tropolone influenced the mitotic phase percentage in a direction opposite to the colchicine effect, and tests were run to determine the action of these two compounds, when applied simultaneously.

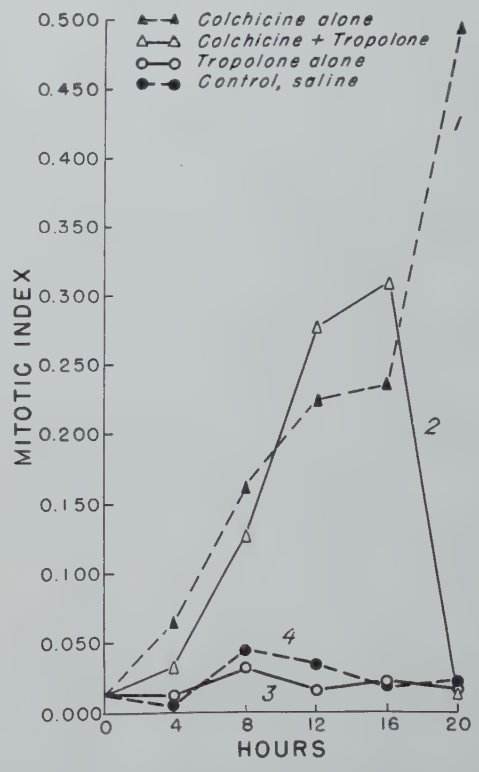
The results indicate that tropolone is a very potent antagonist of colchicine: it favors the formation of the spindle and reverses the metaphase arrest produced by colchicine. This action of tropolone takes effect quite suddenly in dividing rat fibroblasts after 16 h of exposure to the two agents. At this point in the cycle, tropolone, if applied alone, reduces the percentage of metaphase figures and raises the percentage of both pre- and post-metaphase figures, as compared with the untreated cultures. These findings are of special interest because of the structural relationship between colchicine and tropolone.

Fibroblasts, obtained from the subcutaneous areolar connective tissue of 3 to 4 months old male rats, were carried as stock cultures in roller tubes for 10 days and then transferred to Maximow slides, where they were allowed to grow for 5 days before the experiments were begun. The slides for the various experimental groups were carefully matched to insure uniformity of tissue and equal distribution of explants from the different tubes. The experimental series consisted of 4 groups containing:

(1) 2×10^{-6} M colchicine;
(2) 2×10^{-6} M colchicine + 10^{-4} M tropolone;
(3) 10^{-4} M tropolone;
(4) saline (control).

The feeding mixture used in the control experiments (group No. 4) consisted of one volume of human placental serum, one volume of beef serum ultrafiltrate, one volume of chick embryonic extract, and two volumes of Simms' balanced saline solution. The latter served, in the experimental groups 1–3, as the solvent of colchicine, tropolone or both. These agents were introduced in quantities sufficient to give the effective final concentrations listed in the Table.

In our previous work on the reversal of the colchicine effect[1] it was noted that the metaphase arrest reached its peak, in terms of the mitotic index, and leveled off, at 20 h after application of the agent. When *meso*-inositol was included at the same time with colchicine, the rising curve broke sharply at 12 h, and by 20 h had descended to a level close to that of the controls. A similar arrangement was followed in the present study involving colchicine and tropolone, whose results are represented graphically in the Figure; one-fifth of the cultures in each group was, at 4 h intervals up to 20 h, fixed in Helly's fluid. These were later stained with Harris' haematoxylin, and cell-counts were made according to the method previously described[1].



Mitotic indices, determined at 4-hour intervals, of rat fibroblast cultures exposed to colchicine and tropolone. (Compare with the Table).

As shown in the Figure, the mitotic index of the group receiving colchicine plus tropolone (No. 2) rises above that of the group receiving colchicine alone (No. 1) between 8 and 16 h after exposure, but descends rapidly thereafter to a point below that of the controls (No. 4), at 20 h. An analysis of the phase percentages of the 4 groups at 20 h (Table) shows that the presence of tropolone has reduced the percentage of metaphases to 72, a figure half way between 99% for the colchicine group,

[1] M. R. Murray, H. H. de Lam (Benitez), and E. Chargaff, Exper. Cell. Res. *2*, 165 (1951).

[2] We are indebted to Prof. W. v. E. Doering, Yale University, for this substance.

[3] H. Benitez, M. R. Murray, and E. Chargaff, Anat. Rec. *112*, 309 (1952).

[1] M. R. Murray, H. H. de Lam (Benitez), and E. Chargaff, Exper. Cell. Res. *2*, 165 (1951).

Cell counts, mitotic indices and phase percentages

Group No.	Agent	Duration of exposure	Total cells	Total mitoses	Mitotic index	Phase percentage			
						Prophase	Metaphase	Anaphase	Telophase
		hours				%	%	%	%
1	Colchicine	16	12,432	2,982	0·240	3·2	95·2	0·6	0·9
		20	13,304	6,606	0·496	0·6	98·9	0·1	0·3
2	Colchicine + tropolone . .	16	15,822	4,922	0·311	3·4	95·6	0·7	0·3
		20	13,384	166	0·012	0·6	72·3	6·0	21·1
3	Tropolone	16	8,416	172	0·020	10·5	31·4	12·8	45·3
		20	12,853	310	0·024	4·5	44·5	13·2	37·7
4	Control	16	10,342	230	0·022	2·6	48·2	16·5	32·6
		20	7,248	144	0·020	2·1	50·0	9·0	38·9

and 50 % for the controls. A striking shift is also registered in anaphase and telophase figures. In fixed preparations of cultures exposed to tropolone alone, the spindle is more frequently and more clearly visible than it is in the controls. In the colchicine preparations it is rarely if ever discernible. These and related observations, which will be presented elsewhere in more extended form, suggest that tropolone is able to shorten the duration of the metaphase, perhaps by exerting an influence on factors that govern the formation of the spindle.

The only agent discovered heretofore capable of blocking the action of colchicine has been *meso*-inositol[1]. The experiments presented here show tropolone to be even more effective. Though it is unknown whether seven-membered ring compounds occur in animal cells and whether the similarity in effect of tropolone and inositol is more than accidental, it is not unattractive to ascribe the action of colchicine in producing metaphase arrest to its functioning as an antimetabolite in a chain of reactions required for nuclear division.

This investigation was supported by research grants from the Damon Runyon Memorial Fund and from the National Cancer Institute, U. S. Public Health Service.

Helena H. Benitez, Margaret R. Murray, and E. Chargaff

Departments of Surgery, Anatomy, and Biochemistry, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York 32, N.Y., June 30, 1953.

Résumé

Il a été démontré ici que la tropolone, analogue simple de la colchicine, est capable d'agir comme antagoniste puissant de celle-ci. Dans une culture de fibroblastes du rat soumise à l'action d'un mélange de ces deux agents, cette action – consistant dans la disparition soudaine de l'arrêt métaphasique produit par la colchicine – commence à se manifester après 16 h.

[1] M. R. Murray, H. H. de Lam (Benitez), and E. Chargaff, Exper. Cell. Res. *2*, 165 (1951).

Antagonistes de l'iodure de décaméthonium à la jonction neuro-musculaire

La Prostigmine accentue l'inhibition de la transmission neuro-musculaire due à l'iodure de décaméthonium et l'ésérine est inefficace, contrairement à ce qu'on observe pour le tubocurare. Les principaux antagonistes connus du composé dont la propriété est de dépolariser la membrane musculaire sont l'iodure de pentaméthonium[1] et le tubocurare. Dans ce dernier cas, l'antagonisme est réciproque[2].

Nous avons constaté que toute une série de substances appartenant à des séries chimiques diverses étaient capables, dans une mesure plus ou moins marquée, de réduire le bloc par dépolarisation provoqué par l'iodure de décaméthonium. C'est le cas pour la Paludrine, le chlorhydrate de bis-(2 heptyl)amine (1637 L), le chlorhydrate d'une butylamine substituée (1745 L), la Stilbamidine, la Pentamidine, le 48–80 et le Tween 20.

Parmi ces composés, la Paludrine est elle-même un inhibiteur faiblement actif de la transmission neuro-musculaire[3]; son influence qui accuse un caractère cumulatif très marqué, est fortement accentuée tant par l'intervention préalable du tubocurare que par celle de l'iodure de décaméthonium. Elle ajoute ses effets à ceux du premier et se montre antagoniste du deuxième quand elle est administrée (8 mg de base/kg) pendant que la transmission est entravée par le dépolarisant. Son action inhibitrice propre n'est pas modifiée par l'ésérine.

La bis-(2 heptyl)amine (1637 Labaz) qui a fait l'objet d'une étude pharmacologique de Philippot[4] est antagoniste de l'iodure de décaméthonium et elle réduit nettement la sensibilité du chat à ce composé. Elle additionne ses effets à ceux du tubocurare; quand l'animal a reçu une injection de ce dernier, elle se montre à son tour curarimimétique. Après action de la bis-(2 heptyl)-amine, celle du décaméthonium chez le chat est levée par l'ésérine et par l'adrénaline. Ce composé paraît donc intervenir au niveau des plaques motrices du chat pour empêcher le développement de la dépolarisation: chez le chat soumis à son influence, l'iodure de décaméthonium devient compétitif comme le tubocurare.

Le 1745 Labaz, dont les propriétés hypotensives ont fait l'objet d'une étude préliminaire effectuée par Charlier[5] possède une action tout à fait semblable (1 mg/kg); cependant, il exerce plus difficilement une influence inhibitrice par lui-même. Il n'empêche toutefois pas l'amyl-triméthylammonium, autre composé

[1] W. D. M. Paton et E. J. Zaimis, Brit. J. Pharmacol. *4*, 381 (1949).

[2] M. J. Dallemagne et E. Philippot, Brit. J. Pharmacol. *7*, 601 (1952). – O. F. Hutter et J. E. Pascoe, Brit. J. Pharmacol. *6*, 691 (1951).

[3] J. R. Vane, Brit. J. Pharmacol. *4*, 14 (1949).

[4] E. Philippot, J. Pharm. Belge *7*, 202 (1952).

[5] R. Charlier, Arch. Int. Pharmacodyn. (sous presse).

dépolarisant, de provoquer une contracture du muscle énervé de chat[1] et il réduit nettement l'influence inhibitrice de ce dérivé de l'ammonium quaternaire sur la transmission neuro-musculaire normale de ce mammifère. Son intervention paraît donc s'exercer sur les plaques motrices et non sur le muscle.

Le Phénergan réduit, du moins partiellement, l'hypotension due à l'injection intraveineuse de 1 mg/kg de 1745 L; il ne modifie cependant pas l'action antagoniste du composé vis-à-vis de l'iodure de décaméthonium. Chez l'animal ayant reçu du 1745 L et accusant une hypotension très prolongée, le tubocurare n'est pas antagoniste du décaméthonium et les deux composés intervenant pour bloquer la transmission neuro-musculaire manifestent plutôt un synergisme. Ainsi, les plaques motrices du chat accusent, après l'action du 1745 L, les mêmes caractères pharmacologiques que celles du chien.

La Stilbamidine (4:4′ diamidinostilbène), la Pentamidine (4:4′diamidinodiphénoxypentane), le 48–80 (produit de condensation d'alkoxyphénylalkylamine avec le formol[2]) et le Tween 20 (monolaurate de sorbitan combiné à 20 groupes d'oxyde d'éthylène) exercent une action moins intense que les composés précédents: quoiqu'ils accélèrent nettement la restauration de la transmission inhibée par l'iodure de décaméthonium, ils ne réduisent pas tous la sensibilité de l'animal aux substances dépolarisantes.

Nous avons été frappés par le fait que tous les composés qui viennent d'être mentionnés sont des libérateurs d'histamine (Paludrine[3]; Stilbamidine, Pentamidine, Tween 20[4]; 48–80[5]) provoquant, pour la plupart, une hypotension prolongée qui est prévenue dans une plus ou moins grande mesure par l'administration préalable de substances antihistaminiques.

On ne peut s'empêcher de faire un rapprochement entre la propriété que possèdent ces substances de libérer de l'histamine et celle d'être antagoniste des substances inhibant la transmission neuro-musculaire du chat par un processus de dépolarisation; cette hypothèse est rendue plus objective encore quand on considère que, en dehors de l'intervention d'un antihistaminique, cet antagonisme ne se montre le plus souvent qu'à l'occasion de la première injection du produit qui s'accompagne de la chute de pression la plus importante. Généralement aussi, ces composés réduisent la sensibilité du chat à l'influence inhibitrice de l'iodure de décaméthonium tout en accentuant de façon importante les contractions fasciculaires (twitching) que manifeste le muscle.

Deux autres composés possédant apparemment la faculté de libérer l'histamine, la cystinamine[6] (20 mg/kg) dont la synthèse a été réalisée par les Services de Recherches Labaz et l'apomorphine[7] (5 mg/kg) n'exercent pas d'influence sur le bloc neuro-musculaire par dépolarisation.

Malgré les coïncidences de faits que nous avons notées, il ne nous paraît pas possible d'affirmer que le caractère de libérateur d'histamine est nécessairement lié à celui d'être antagoniste de l'iodure de décaméthonium; on ne peut exclure la possibilité d'un autre mode d'intervention de certaines des molécules étudiées, surtout les plus actives d'entre elles.

[1] E. Philippot et M. J. Dallemagne, Arch. exp. Path. Pharm. *220*, 100 (1953).

[2] R. Baltzly, J. S. Buck, E. J. de Beer et F. J. Webb, Amer. Chem. Soc. *71*, 1301 (1949).

[3] J. R. Vane, Brit. J. Pharmacol. *4*, 14 (1949).

[4] W. Feldberg et W. D. M. Paton, J. Physiol. *114*, 490 (1951). – F. C. Mac Intosh et W. D. M. Paton, J. Physiol. *109*, 190 (1949).

[5] W. D. M. Paton, Brit. J. Pharmacol. *6*, 499 (1951).

[6] J. Lecomte, Arch. intern. Physiol. *60*, 179 (1952).

[7] W. Feldberg et W. D. M. Paton, J. Physiol. *114*, 490 (1951).

Plusieurs observations signalées dans cette note préliminaire feront l'objet de publications plus détaillées[1].

M. J. Dallemagne et E. Philippot

Institut de Thérapeutique expérimentale de l'Université de Liège, le 17 juillet 1953.

Summary

The most interesting antagonists of decamethonium iodide known up to now are pentamethonium iodide and tubocurarine. In fact several other compounds principally Paludrine, bis-(2 heptyl)amine and a substituted butylamine are effective inhibitors of the depolarising quaternary ammonium salt in the cat. Stilbamidine, Pentamidine, compound 48–80 and Tween 20 have the same property but are less active. All these compounds have the common property to be histamine liberators.

[1] La Direction Scientifique de la Société des Laboratoires Labaz nous a confié l'étude du 1637 L, du 1745 L et nous a procuré la cystinamine que nous avons utilisée. Nous devons au Dr Paul de la Société Rhône-Poulenc la Stilbamidine, la Pentamidine et le Phénergan. Le Dr E. de Beer de la Welcome Research Laboratories nous a aimablement transmis un échantillon de 48–80. La Paludrine nous a été offerte par les Laboratoires des Imperial Chemical Industries. Les Laboratoires Allen et Hanburys nous ont permis d'obtenir l'iodure de décaméthonium à l'état cristallin. Nous leur adressons à tous nos plus sincères remerciements.

Das Herzminutenvolumen von *Helix pomatia* L.

Zahlreiche Einzelheiten der Herztätigkeit von Schnekken sind bereits aufgeklärt (siehe v. Skramlik[1]), der eigentliche Beitrag des Herzens zum Kreislauf, die Förderleistung, ist wie bei allen Wirbellosen jedoch noch unbekannt. Frühere Untersucher (Biering[2]) sind an der Schwierigkeit, den arteriellen Ausgang des Herzens mit einer geeigneten Apparatur zu verbinden, gescheitert. Dieses Hindernis kann, wie an anderer Stelle ausführlich dargelegt wird, durch geeignete Präparation überwunden werden. Es ist dann nicht weiter schwierig, auch in die Lungenvene eine Kanüle einzubinden und das im Perikard befindliche Herz mitsamt Lungenhöhlendach in ein künstliches Kreislaufsystem zu verbringen. In diesem können arterieller und venöser Druck voneinander unabhängig verändert werden. Die Herztätigkeit wird beobachtet, die Zeit für jeweils 10 Systolen mit der Stoppuhr bestimmt und gleichzeitig das ausgeworfene Volumen gemessen.

Zum unmittelbaren Verständnis der Herztätigkeit von *Helix* muss vorausgeschickt werden, dass sich das Herz-Perikard-System mit der Lungenvene im Lungenhöhlendach und damit praktisch ausserhalb des von der Körperwand der Schnecke gebildeten Drucksystems befinden. Daher kann das Herz nach Art einer hydraulischen Presse gegen den Körperinnendruck arbeiten und der Körperwand einen Teil ihrer Spannung verleihen. Die unmittelbar hinter dem Herzen gelegene Aortenklappe fängt während der Kammerdiastole den Körperbinnendruck auf. Der Druck im Innern der anschliessenden Arterien unterscheidet sich kaum von jenem, da das Kreislaufsystem offen ist. Mit der nur geringfügigen physiologischen Belastung der Arterienwände hängt deren Zartheit und die Schwierigkeit ihrer Präparation

[1] E. v. Skramlik, Erg. Biol. *18*, 88 (1941).

[2] P. Biering, Z. vgl. Physiol. *10*, 465 (1929).

Herztätigkeit von *Helix pomatia* L.

	venöser Druck (konstant)	Arteriovenöse Druckdifferenz		Frequenz		Schlagvolumen		Herzminutenvolumen		Gipfelleistung
		optimal	maximal	äqual	optimal	äqual	optimal	äqual	optimal	
	cm H_2O			1/min		mm^3		cm^3/min		g·cm/min
Mittelwerte($n=19$)	11	7,7	14,8	25,3	22,4	56,2	42,0	1,35	0,89	9,7
EinzelneHöchstw.		15,0	25,0	36,8	32,8	75,1	76,6	2,21	1,91	20,5

(äqual: bei gleichem arteriellem und venösem Druck, optimal: dem Leistungsgipfel zugeordnet, maximal: Grenze der Herztätigkeit; Versuchstemperatur 17° C. Durchschnittsgewicht 23 g)

zusammen. Auf der venösen Seite ist der «Druckkörper» vom Eingang des Herzens durch das Widerstandsgebiet der Lungenkapillaren hydrodynamisch isoliert. Nur ein Teil des Körperbinnendruckes wirkt als «venöses Angebot» auf das Herz zurück.

Die Untersuchung der Wirkung des venösen Angebotes, das physiologischerweise stets niedriger als der arterielle Druck bleibt, zeigt, dass es den Füllungszustand des Herzens in weiten Grenzen verändert. Eine derartige Belastung wird nur zum kleinsten Teil von den Herzwänden selbst getragen; den überwiegenden Anteil fängt das Perikard auf, wie aus dem Vergleich mit den Ergebnissen älterer Untersucher am freigelegten Herzen hervorgeht. Die Kontraktionsfähigkeit des im Perikard plastisch gedehnten Herzens leidet jedoch nicht unter der Dehnung. Das Schlagvolumen steigt vielmehr, solange die Herzwände selbst vermehrt gespannt werden, und bleibt danach über einen Belastungsbereich konstant, der die Grenzen der Versuchsanordnung überschreitet (35 cm H_2O gleichen venösen und arteriellen Druckes). Dieser Befund steht in ausgesprochenem Gegensatz zu früheren Untersuchungen, bei denen aus der schädlichen Überdehnung des freigelegten Herzens unter Drucken von etwa 3 cm H_2O auf eine entsprechende geringe Belastbarkeit geschlossen wurde. Während in Wirbeltierherzen die Muskulatur zu etwa 30% von Bindegewebe durchsetzt ist, hat diese bei *Helix* hauptsächlich kontraktile Funktion; zur Erhaltung der arbeitsfähigen Form ist das Perikard unerlässlich.

Aus der Untersuchung der Herztätigkeit bei verschiedenen venösen und arteriellen Drucken geht hervor, dass nur das Schlagvolumen von der absoluten Höhe des venösen Druckes direkt bestimmt wird. Durch die elastische Spannung des Perikards wird eine energetische O-Linie gesetzt, von der ausgehend das Herz gegen die arterielle Belastung Arbeit leistet. Sowohl der Frequenzverlauf wie die äusserste vom Herzen entwickelbare Spannung hängen von der arteriovenösen Druckdifferenz, nicht von den absoluten Druckwerten ab. – Für längerwährende Versuche ist ein venöser Druck von etwa 10 cm H_2O am günstigsten.

Aus einer grösseren Anzahl von Versuchen mit jeweils konstant gehaltenem venösem Druck (zwischen 5 und 20 cm H_2O) bei wechselndem arteriellem Druck ergeben sich die in der Tabelle enthaltenen Werte. Bei gleichem arteriellem und venösem Druck («äqual») leistet das Herz nur eine geringe, hier nicht aufgeführte Arbeit gegen den Strömungswiderstand der Leitungen. Bei zunehmendem arteriellem Druck steigt die Leistung bis zu einem Gipfel (zugeordnete Werte «optimal»), während Schlagvolumen und Frequenz fallen. Der Abfall der Frequenz bei echter Kreislaufbelastung steht nur scheinbar im Gegensatz zu den bisherigen Erfahrungen (siehe im einzelnen die ausführliche Arbeit). Die Grenze der Belastbarkeit des Herzens wird erreicht, wenn dieses den arteriellen Druck nicht mehr überwinden kann (isometrisches Maximum). Unter diesen Bedingungen hört das Herz von *Helix* auf, koordiniert zu schlagen.

Beim Vergleich mit dem Wirbeltierherzen (Frosch nach v. Weizsäcker[1], Gewichtsbestimmungen vom Verfasser) zeigt sich, dass dieses, bezogen auf gleiche Herzgewichte, etwa das Dreifache leistet (*Helix* pro Gramm Herzmuskel: 3600 cm · g/min; rana: 10–12000 cm · g/min). Da das relative Herzgewicht von Helix aber nur rund die Hälfte beträgt (1,17 : 2,46 ‰), ist der Frosch-Kreislauf hinsichtlich Leistung und Herzminutenvolumen um das 6–7fache wirksamer als der der Schnecke. Dies dürfte der sehr unterschiedlichen Lebensintensität der beiden Vertreter entsprechen.

J. Schwartzkopff

Zoologisches Institut der Universität Göttingen, den 22. Juli 1953.

Summary

The circulatory efficiency of the snail's heart depends upon the cooperation of the heart s. str. and the pericardium. The circulation rate has been determined; it depends upon the pressure in the lung vein and in the aorta. Heart activity becomes most efficient ("optimal") if the input pressure is about 11, the output pressure about 19 cm H_2O (table). Increasing circulatory demand decreases the frequency of the heart.

[1] V. v. Weizsäker, Pflügers Arch. ges. Physiol. *140*, 135 (1911).

PRO EXPERIMENTIS

Cortison-Test zur Prüfung der Kompensationsfähigkeit für Alkohol

Durch Stresswirkungen einerseits, Cortison und andere Wirkstoffe andererseits kommt es zu dem von Thorn zuerst beschriebenen Eosinophilensturz im peripheren Blutbild. Die Schwellendosis für die Auslösung dieses Cortisoneffektes und die Intensität der Stresswirkung zur Erzielung der Eosinophilendepression unterliegen starken individuellen Unterschieden. Konstitutionelle

Einflüsse spielen insofern eine wesentliche Rolle, als Pykniker und Athletiker wesentlich stressfähiger sind als Leptosome Laves[1]. Imobersteg[2] hat die anatomischen Grundlagen dieser Konstitutionsunterschiede an einem grossen Material untersucht. Er fand unter anderem, dass das Gewicht der Nebennieren bei Pyknikern und Athletikern im Mittel 14 g, bei Asthenikern dagegen im Mittel nur 9 g beträgt.

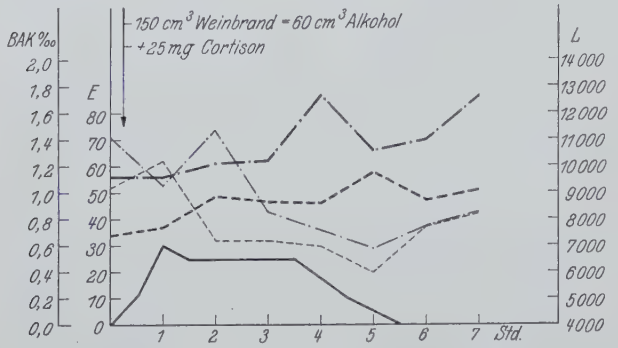


Abb. 1. Fall E. K. Feine Linien: Blutbild nach 25 mg Cortison per os (Vorversuch). —·—· Eosinophile. ----- Leukozyten. Kräftige Linien: —·— Eosinophile in $^1/_5$ mm³. ----- Leukozyten in mm³. ——— Blutalkoholkonzentration in ‰ (Hauptversuch).

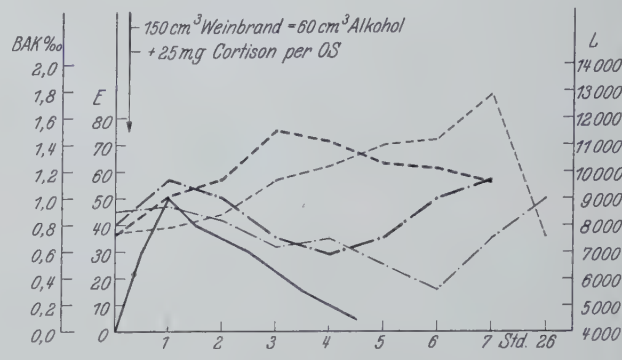


Abb. 2. Fall R. B. Feine Linien: Blutbild nach 25 mg Cortison per os (Vorversuch). —·—· Eosinophile. ----- Leukozyten. Kräftige Linien: —·— Eosinophile in $^1/_5$ mm³. ——— Blutalkoholkonzentration in ‰. ----- Leukozyten im mm³ (Hauptversuch).

Es scheinen weiterhin enge Beziehungen zwischen der Alkoholtoleranz und NNR-Funktion zu bestehen. Tintera und Lovell[3] weisen auf ein konstitutionelles Syndrom mit erhöhter Äthanolempfindlichkeit hin. Dieses betrifft Personen mit asthenischem Habitus, Hypotension, Hypoglykämie und niedriger 17-Ketosteroid- und Androgenausscheidung, das als Hypadrenocorticismus aufgefasst wird.

Es ist nun praktisch von grosser Bedeutung, objektiv zu prüfen, in welcher Höhe sich der individuelle Schwellenwert jener Blutalkoholkonzentration bewegt, bei welcher Alkoholwirkungen noch oder nicht mehr durch körpereigene Regulationen kompensiert werden können.

Im Hinblick auf die Ergebnisse der Voruntersuchungen waren beträchtliche individuelle Unterschiede zu erwarten.

1. Zunächst wurde der Einfluss des Äthanols auf das Verhalten des peripheren weissen Blutbildes geprüft. Bei 12 Versuchspersonen mittleren Alters trat regelmässig eine periphere Eosinophilie im Verlaufe von 2 bis 6 h nach Alkoholgenuss (BAK[4] = 1‰) auf, die dann wieder abklang. Zumeist kam es gleichzeitig zu einer Abnahme der Zahl der Gesamtleukozyten.

Alkohol verhält sich also, gemessen am peripheren Blutbild, *antagonistisch* zu Cortison bzw. Stress.

2. Auf Grund dieser Beobachtung erfolgte bei den erwähnten 12 Personen die Ermittlung der mittleren oralen Cortisondosis, welche den Thorneffekt auslöst. Sie wurde mit 0,5 mg Cortison (in Tablettenform, Ciba) je kg des um den Widmarkschen Faktor $r = 0{,}7$ reduzierten Körpergewichts ermittelt.

3. Bei den gleichen Personen wurden nun am Hauptversuchstage in der Frühe Blutproben zur Blutalkoholbestimmung mit Hilfe der Widmarkschen und der ADH.-Methode entnommen und ausserdem die Gesamtleukozyten und die Eosinophilen nach bekannten Verfahren gezählt. Dann erhielten die Personen die individuell errechnete Cortisondosis und gleichzeitig Äthanol (in Form von Weinbrand) in einer Menge, welche eine BAK von je 1–1,3‰, erwarten liess. Es folgten Blutentnahmen zur Blutbilduntersuchung wie oben und zur Blutalkoholbestimmung 30, 60, 90 min, ferner 2½ bis zu 7½ h nach Versuchsbeginn. Es ergaben sich folgende Befunde:

a) Unter den eingehaltenen Versuchsbedingungen blieb die Eosinophilenzahl *unverändert* (4 Fälle).

b) Es kam zum Eosinophilensturz (5 Fälle) (Abb. 1).

c) Es erfolgte eine *Vermehrung* der Eosinophilen (3 Fälle) (Abb. 2).

Die Ergebnisse gestatten folgende Erklärung: Unter den eingehaltenen Versuchsbedingungen war in jedem Falle die Cortison- und Alkoholmenge bekannt, die individuelle NNR.-Funktion dagegen unbekannt. Es muss nun einen Funktionszustand der NNR. geben, bei welchem sich Alkohol- und Cortisonwirkungen am peripheren Blut aufheben. In 4 Versuchen wurde diese «Neutralisierung» erreicht. In den 5 Fällen mit Eosinophilensturz war die Antwort der NNR. eine wesentlich intensivere, so dass der charakteristische Cortisoneffekt trotz der verabfolgten Alkoholmenge eintrat. Diese war daher zur Verhinderung des peripheren Eosinophilensturzes relativ zu gering.

Bei den Versuchspersonen, welche auf die Alkohol- und Cortisongaben mit einem *Eosinophilenanstieg* reagierten, war die verabfolgte *Alkoholmenge* relativ zu gross. In diesen Fällen musste ein Hypadrenocorticismus und mithin eine erhöhte Alkoholempfindlichkeit angenommen werden.

Es sei angeführt, dass die *Alkoholdosen* bei weiteren Untersuchungen an den gleichen Personen unter Beibehaltung gleicher relativer Cortisondosen variiert wurden, um die individuellen «Kompensations»-Werte zu ermitteln. Diese lagen bei allen Asthenikern sehr niedrig und entsprachen einer BAK von 0,8 bis 1‰. Bei Pyknikern dagegen wurden wesentlich höhere Äthanoldosen gefunden, so dass die BAK 1,5‰ und zum Teil noch höhere Werte erreichte, während bei konstitutionellen Mischformen, welche ja die Masse einer gut durchgemischten Bevölkerung bilden, BAK-Werte zwischen 1 und 1,3‰ ermittelt wurden.

[1] W. Laves, Wiener Beitr. gerichtl. Medizin (Verlag Deuticke) *19*, 86 (1952).

[2] J. Imobersteg, *Über Beziehungen des Körperbautypus zu Gewicht und Mass innerer Organe*, Acta Genetica et Statistica Medica, Basel *3*, 193 (1952).

[3] Tintera und Lovell, Dig. Neurol. Psych. *17*, 521 (1949.)

[4] BAK = Blutalkoholkonzentration(en).

Die Versuche zeigen, dass die Kompensationsfähigkeit für Alkoholwirkungen an einem der Steuerung durch das *autonome Nervensystem*, also willensmässiger Beeinflussung nicht unterliegenden Zellsystem, bestimmt werden kann. Die gefundenen Grenzwerte wurden bei den gleichen Personen noch durch Prüfung mit anderen Methoden ergänzt.

Das mitgeteilte Untersuchungsprinzip kann zur Beurteilung der individuellen, nicht vom Willen beeinflussbaren Reaktion auf den Genuss von Alkoholmengen, die BAK von 0 bis 1,6‰ zur Folge haben, herangezogen werden und gestattet es zum Beispiel, Angaben über erhöhte Äthanolverträglichkeit zu verifizieren oder zu widerlegen.

Weiterhin kann das Verfahren zur klinischen Funktionsprüfung der NNR. dienen, wobei an Stelle von Äthanol auch Sympathicolytica zusammen mit Cortison mit Erfolg verwendbar sind.

Die Untersuchungen wurden in dankenswerter Weise durch die deutsche Forschungsgemeinschaft unterstützt; ihre ausführliche Mitteilung erfolgt im Arch. exp. Path. Pharmak.

W. Laves

Institut für gerichtliche Medizin der Universität München, den 20. September 1953.

Summary

A process is described for the measurement of the threshold value of individual susceptibility to alcohol. This process consists of testing the contents of the eosinophiles in the peripheral blood after simultaneous oral administration of a known amount of cortisone and aethanol. The occurence or non-occurence of an eosinophile depression depends upon the function of the adrenal cortex. The significance of constitutional factors is pointed out.

Nouveaux livres - Buchbesprechungen - Recensioni - Reviews

Die Sonnenkorona I

Beobachtungen der Korona 1939–1949

Von M. Waldmeier
(Verlag Birkhäuser, Basel 1951)

(broschiert Fr. 25.60, gebunden Fr. 29.75)

Der heutige Direktor der Eidgenössischen Sternwarte in Zürich hat die Erforschungen seiner Vorgänger von Sonnenflecken und anderen veränderlichen Erscheinungen auf der Sonne fortgesetzt und erweitert. Zu diesem Zwecke wurde das Observatorium in Arosa gebaut, wo seit 1938 die Sonnenkorona mit einem Koronagraphen nach Lyot unter guten atmosphärischen Bedingungen beobachtet wird.

In dem vorliegenden Buche finden wir zuerst eine Beschreibung der hier benutzten Beobachtungstechnik. Dann folgen die Ergebnisse in der Gestalt von über 1400 datierten Diagrammen, in denen die Intensitätsverteilung der grünen oder roten Koronalinie entlang des Sonnenrandes und die Lage der Sonnenachse und des Sonnenequators eingezeichnet sind. Wichtige Schlüsse betreffs des Zusammenhanges der koronalen mit anderen Sonnenerscheinungen und deren Einflüsse auf die Erde wurden hieraus schon von Waldmeier selbst gezogen, womit aber das ganze Beobachtungsmaterial sicher noch nicht erschöpft ist. Die Publikation der vollständigen Beobachtungsserie, womit Fachgenossen die Beantwortung von sich ergebenen Fragen ermöglicht wird, ist also ein vorzüglicher Gedanke. Beim heutigen Stand unserer diesbezüglichen Kenntnis ist die Serie von grossem Nutzen.

Es ist natürlich zu bedauern, dass das Aroser Observatorium nur 150 Tage je Jahr in Betrieb sein kann. Die so entstehenden Lücken sind aber im Prinzip mit gleichartigen Beobachtungen an anderen Stationen auszufüllen, wovon es jetzt fünf gibt, und deren Ergebnisse regelmässig publiziert werden. Wie schwierig die Beobachtungen sind, geht unter anderem aus der bis jetzt noch recht mangelhaften Korrelation zwischen den Messergebnissen der verschiedenen Observatorien hervor. Der Hauptgrund dafür ist wohl die Ungewissheit in der Korrektion für atmosphärisches Streulicht. Eben diese bis jetzt noch bestehenden Unstimmigkeiten machen eine homogene Serie wie die vom Aroser Observatorium, obwohl bei weitem nicht vollständig, aber jetzt über 14 Jahre umfassend, sehr wertvoll. J. Houtgast

Principles of Geology

By James Gilluly, Aaron C. Waters, and A. O. Woodford

Illustrated by Robert R. Compton
631 pages, 296 figures, and 16 tables
(W. H. Freeman & Co., San Francisco, 1951)

An den Universitäten Nordamerikas dient als Hauptlehrmittel in fast jedem Fach ein sogenanntes Textbook. Wie in unseren Mittelschulen erhalten an den amerikanischen Universitäten die Studenten als Hausaufgaben «reading assignments». Die Vorlesungen bilden neben dieser Lektüre oft bloss noch einen ergänzenden Anschauungsunterricht. Für ein und dasselbe Fach existieren nun unzählige Textbooks verschiedenster Ausführung, Qualität und Methode. Unter allen mir bekannten ist das vorliegende das beste.

Der Text ist in Klarheit, der Aufbau in Folgerichtigkeit und Einfachheit unüberboten. Die Illustrationen, die Robert C. Compton zusammenstellte, sind mit den vielen klaren und sehr instruktiven Zeichnungen hervorragend. Der Reihenfolge und der inneren Gestaltung

der Kapitel liegen zwei Hauptabsichten zugrunde: "the emphasis on leading the student through approximately the same sequence of reasoning that was used in the historical development of the subject" und die vermehrte Einführung quantitativer Angaben.

Es wird nicht nur auf sorgfältige Beschreibung der Naturphänomene, sondern dazu auf deren konsequenten Analyse und Rückführung auf die in der Natur aktiven Prozesse Wert gelegt. Das Buch ist deshalb jedem Studenten der Geologie und der Naturwissenschaften sehr zu empfehlen.

In 20 sehr klar gegliederten und reichillustrierten Kapiteln wird man zuerst mit den Grundelementen im grossen und kleinen bekannt gemacht (das Antlitz der Erde im grossen: Schwerkraft, Isostasie, Kräfte; Mineralien; Gesteine; Klima). Anschliessend wird das Zusammenwirken dieser Kräfte ausführlich und sehr instruktiv behandelt (Verwitterung, Böden, Erosion; Geologische Karten, Fossilien, Zeit; Bewegungen der Erdkruste und Beweise dafür; Bewegung von Böden und Gesteinen; Flusserosion und -ablagerung; Gletscher und Vergletscherung; Grundwasser; Wüsten; die Ozeane; magmatische Tätigkeit; Erdbeben und das Innere der Erde; Berge; Erzlagerstätten). Der 32 Seiten umfassende Anhang enthält eine kurze Übersicht über die verschiedenen topographischen Kartierungsmethoden; eine Atomgewichtstabelle, kurze Tabellen zum Mineral- und Gesteinsbestimmen.

Das vorliegende Textbook übertrifft die andern auch darin, dass sich die Autoren nicht mit einer simplifikatorischen, oft fast popularisierenden Vereinfachung der geologischen Probleme begnügt haben, sondern es fertig brachten, den Leser in spannender, objektiver Weise mit den bestehenden offenen Fragen oder sogar Streitfragen vertraut zu machen. Anstatt nur deskriptiv etwas darzustellen, gelingt es den Autoren, die genetische Anschauungsweise, das systematische, analytische Aneinanderreihen von Beobachtungen zu zwingenden Schlüssen oder wahrscheinlichen Hypothesen hervorzuheben.

Im Gegensatz zu den meisten Textbooks in Geologie enthält das vorliegende zahlreiche Beispiele aus Ländern ausserhalb Nordamerikas und verlässt somit den verbreiteten, leider nur zu oft ins wissenschaftliche übertragenen Isolationismus oder Nationalismus. Über ein Dutzend Abbildungen stammen beispielsweise aus der Schweizer Geologie.

Am Ende jedes Kapitels findet der Leser eine kurze, stichwortartige Zusammenfassung der «Facts», «Concepts» und «Terms», die behandelt wurden, eine Auswahl von 10 bis 20 Fragen und einige wenige Literaturangaben (suggested readings). Das Buch *Principles of Geology* wird das Niveau des amerikanischen Elementarunterrichtes in Geologie beträchtlich heben.

Da das vorliegende Buch in deutscher Sprache kaum ein ebenbürtiges Äquivalent besitzt, sollte es unserer Auffassung nach in jeder geologischen Bibliothek vorhanden sein. Unseren Studenten kann es als vorzügliche Erweiterung des fachlichen Horizontes dienen und muss ihnen als vorzüglichste Einführung in die englische geologische Fachsprache und auch in die Fachliteratur sehr empfohlen werden.

Vielleicht inspiriert durch die vorzügliche stoffliche Systematik hat auch der Verlag neue, bemerkenswerte Wege bei der Ausstattung des Buches beschritten: Druck und Figuren sind sehr klar und eindeutig. Zahlreiche Figuren erfüllen die ganze Blattbreite. Die unpraktischen Querbilder konnten somit vermieden werden, ohne dass die Abbildungen zu sehr verkleinert werden mussten.

G. C. Amstutz

The Merck Index

6th Edition, XIV and 1167 pages

(Published by Merck & Co. Inc., Rahway, N.J., U.S.A., 1952)

($7.50)

Der Besprechung dieser Enzyklopädie für Chemiker, Pharmazeuten, Ärzte und verwandte Berufe – so lautet der Untertitel – dürfen einige historische Notizen vorangestellt werden. Nur wenige Leser werden wissen, welche Beziehungen zwischen dem amerikanischen «Merck Index» und dem ähnlich betitelten, sehr bekannten Buch in deutscher Sprache bestehen. Der Referent kann sich dabei vor allem auf Angaben stützen, die in einer 1952 erschienenen Jubiläumsschrift zum 125jährigen Bestehen der Firma E. Merck in Darmstadt enthalten sind.

Die erste Ausgabe eines Merckschen Index in englischer Sprache war für den amerikanischen Markt bestimmt. Sie erschien im Jahre 1889. Die amerikanische Firma Merck & Co. wurde später, das heisst 1894, durch Georg Friedrich Merck, einen Enkel des Fabrikgründers in Darmstadt, Heinrich Emanuel Merck, errichtet. 1899 entstand die Fabrik in Rahway (New Jersey), die als Herausgeberin des vorliegenden Index zeichnet. Der Mercksche Index in deutscher Sprache wurde zum ersten Male im Jahre 1897 herausgegeben, nachdem 1896 eine zweite amerikanische Auflage erschienen war. Diese Vorgeschichte lässt verstehen, dass «The Merck Index» und der deutsche «Mercks Index» wohl in der Anlage ähnlich sind und gewesen sein mögen; sie lässt aber auch begreifen, dass sich diese beiden Werke im Laufe der Jahre ganz selbständig weiterentwickelt haben.

Das vorliegende einzigartige Buch trägt den Untertitel einer Enzyklopädie zu Recht. Unter mehr als 20000 Stichworten mit Rückverweisen werden über 8000 chemische Verbindungen, Drogen und chemisch-technisch oder kommerziell wichtige Substanzen, darunter auch Kunststoffe, genauer beschrieben. Die definierten organisch-chemischen Stoffe sind sehr geschickt ausgewählt. Es handelt sich entweder um Substanzen, die im biologischen Geschehen eine Rolle spielen, oder die therapeutisch oder technologisch wichtig sind. Weiterhin werden zahlreiche, irgendwie interessante anorganische Verbindungen berücksichtigt. Mehr als 2000 Strukturformeln unterstützen den erklärenden Text. Da die vorangehende Auflage des «Merck Index» 12 Jahre zurückliegt und der letzte in Darmstadt erschienene Index aus dem Jahr 1929 stammt, entspricht das Buch in seiner erstaunlichen, auf den neusten Stand gebrachten Vielfalt einem wirklichen Bedürfnis.

Bei einer grossen Zahl von wichtigen Naturstoffen, Medikamenten usw. werden die ersten grundlegenden Arbeiten oder Patentschriften zitiert. Diese sind meist schon vergessen und finden sich vor allem in den üblichen Lehrbüchern nicht. Bei den therapeutisch verwendeten Substanzen werden die Indikationen und Nebenwirkungen erwähnt. Für den Leser angelsächsischer Literatur ist es sehr wertvoll, dass die wichtigsten englischen und amerikanischen Synonymbezeichnungen für Medikamente aufgeführt sind. Weiterhin ist auch die Registrierung der heute immer üblicher werdenden Abkürzungen für Heilstoffe, Fermente usw. bedeutsam. Das wird für die Zukunft wesentlich sein: Die in Frage stehenden Verbindungen könnten in absehbarer Zeit in Praxis und Forschung keine Rolle mehr spielen. Das

gleiche gilt für Zahlen oder Kombinationen von Zahlen und Buchstaben, die einen bestimmten Heilstoff bezeichnen oder in früheren Jahren bezeichnet haben. Diese stehen vor dem alphabetischen Teil.

In einem Anhang finden sich eine Reihe von sehr brauchbaren Zusammenstellungen und Tabellen. So sind auf über 70 Seiten zahlreiche mit Eigennamen bezeichnete Reaktionen angeführt. Weiter gibt es Tabellen der radioaktiven Isotopen, der Indikator-Farbstoffe, der in den USA. üblichen Masse usw.

Beim Durchblättern ist dem Referenten aufgefallen, dass die eine oder andere Tatsache ausgelassen worden ist. Das lässt sich in der Zusammenfassung eines derart riesenhaften Materials nicht vermeiden. So fehlt zum Beispiel der Hinweis auf die therapeutische Verwendbarkeit von Pentaerythr(it)oltetranitrat. Weiterhin ist nichts darüber vermerkt, dass Talkum als Handschuhpuder bei chirurgischen Eingriffen nicht ganz ungefährlich ist und durch einen besonders präparierten Stärkepuder ersetzt werden kann. Bei den organischen Reaktionen findet sich ein lexikographischer Fehler: Die Reaktion von Pfau und Plattner dürfte wohl nicht unter St. Pfau und Plattner eingeordnet werden. Das sind aber, gemessen an den sonst überaus korrekten Angaben, belanglose Unstimmigkeiten.

Das Buch ist den Forschern gewidmet, die am Fortschritt der Chemie, der Pharmazie und der Medizin mitgearbeitet haben. Es soll allen dienlich sein, die sich diesen Gebieten verschrieben haben. Das hervorragende Werk wird diese Aufgabe ohne Zweifel in vollem Umfang erfüllen.

G. Boehm

Clinical Electroencephalography

A logical, scientific approach to the interpretation of human electroencephalograms

By Robert Cohn

639 pages

(Mc Graw-Hill Book Company, New York, London, Toronto, 1949) (Fr. 112.–)

In einer knappen Einleitung werden die theoretischen und technischen Grundlagen der Elektroenzephalographie behandelt. Das Hauptgewicht liegt auf der Darstellung der Variationsbreite des Normalen und der wesentlichen pathologischen Befunde im Elektroenzephalogramm (EEG.). Diese werden an Hand von fast 400 kasuistischen Beispielen besprochen. Dabei werden auf der linken Seite der klinische Befund und die EEG.-Beschreibung gebracht, während auf der rechten Seite zwei Ausschnitte aus der EEG.-Kurve zu 6 Ableitungen reproduziert sind. Den einzelnen Kategorien (raumverdrängende Prozesse, vaskuläre Insulte, Hypertonie, Schädeltraumen, Epilepsie u.a.) ist eine zusammenfassende Darstellung der EEG.-Veränderungen und ihrer Bewertung vorausgeschickt.

Der Text ist klar und präzis; die Beispiele sind aus einem reichen Material sorgfältig ausgewählt; die Ausstattung des Buches ist hervorragend. M. Klingler

Die Entwicklung des braunen Grasfrosches *Rana fusca* Roesel

Von Fr. Kopsch

70 Seiten Grossformat, 32 Abbildungen im Text und 59 auf 2 Tafeln
(Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1952)
(DM 48.–)

Der Verfasser des vorliegenden Werkes ist der nicht nur durch sein Lehrbuch der Anatomie (Rauber-Kopsch), sondern besonders als deskriptiver und experimenteller Embryologe bekannte Professor ordinarius emeritus der Anatomie Dr. Fr. Kopsch.

Die Darstellung entspricht mit einigen vorteilhaften Abweichungen den vor langen Jahren durch Keibel begründeten Normentafeln zur Entwicklungsgeschichte der Wirbeltiere, und das Werk stellt das für *Rana fusca* Roesel geltende Äquivalent der Zusammenstellung dar, die R. Rugh für den amerikanischen Frosch *Rana pipiens* gegeben hat.

Der erste Abschnitt enthält vergleichend morphologische und biologische Angaben über die beiden einander sehr nahestehenden Arten *Rana fusca* und *Rana arvalis*: Grösse, Gestalt, Zeichnung, Geschlechtsunterschiede, Verbreitung und Lebensweise. Dann folgt ein Kapitel über Beschaffung und Behandlung des Untersuchungsmaterials. Dem folgt als besonders wertvoller Abschnitt die Übersicht über Verbreitung, Laichzeit und Laich, Haftapparat, Lage von Kiemenloch, After und Bezahnung bei den erwachsenen Larven der europäischen Anuren, nach Bildern aus der Literatur illustriert und 18 Spezies umfassend. Anschliessend werden die Aufzucht der Embryonen, der Larven und der jungen Frösche sowie die vom Autor benützten mikroskopischen Methoden beschrieben. Die Entwicklung von *Rana fusca*, von der ersten Teilung des Eies bis zum jungen Frosch, wird in 30 Stufen gegliedert. Für jede derselben werden bis zu 19 Merkmale kurz und prägnant hervorgehoben. Den Schluss des Textteiles bildet eine 16 Seiten umfassende «Übersicht der Entstehung und Ausbildung der Organe innerhalb der grösseren Abschnitte der Entwicklung», nämlich der Furchung, der Gastrulation, der Neurulation, der Embryonalperiode und der Metamorphose. Am Schlusse des Werkes stehen 59 auf 2 Tafeln verteilte Bilder. Die erste enthält je ein Bild der 30 Stufen, auf der zweiten sind die ersten 19 Stufen bei bis 20facher Vergrösserung ein zweites Mal dargestellt, zum Teil von verschiedenen Seiten. Die 6 letzten Bilder sind ventrale Ansichten der 12. bis 17. Stufe, 20fach vergrössert. Die Ausstattung des Werkes ist in jeder Beziehung hervorragend. Es wird namentlich Zoologen und Embryologen, aber auch Physiologen und Pharmakologen ein bisher nicht vorhandener zuverlässiger Wegweiser sein.

E. Ludwig

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

STUDIORUM PROGRESSUS

Oscillographic Analysis of Equilibrium Receptors in Crustacea[1]

By M. J. Cohen, Y. Katsuki[2], and Th. H. Bullock[3], Los Angeles

Statocysts occur in all major metazoan phyla. Their presence in the hydromedusae qualify them in a real sense as the first organ to appear in the animal kingdom. Yet the precise functions subserved by statocysts are still uncertain.

Anatomically there exist significant analogies between invertebrate statocysts and the otolith organs of vertebrates. The description of an ectodermal sac, fluid-filled and lined by hairs supporting a relatively dense mass, can be applied to both structures. The differences, however, are fundamental. In the crustacean a single distal process of a presumed primary sensory neuron penetrates an articulated chitinous exoskeletal hair; whereas the vertebrate neuromast or equivalent cell is believed to be itself receptive, the afferent neuron thus innervating a secondary or true sense cell[4].

Physiological investigation has thus far been confined primarily to ablation experiments and has demonstrated a role in posture and locomotion. Delage[5] was perhaps among the first to suggest an equilibratory function for statocysts but believed they also functioned in audition. Following the classic iron filing experiment of Kreidl[6], the role of the crustacean statocyst in geo-orientation became well established. Subsequent work by Clark[7], and Prentiss[8] further emphasized the dominance of this modality and indicated that previously reported responses to sound were most likely mediated through tactile receptors external to the statocyst.

Since the need for exact knowledge of the adequate stimuli, the possible differentiation of receptor types and the quantitative performance of equilibrium receptors of lower animals has been enunciated[9] in order to place in perspective the vertebrate organ analyzed especially by Lowenstein, we have undertaken an investigation of various favorable invertebrates by the method of recording nerve impulses. Progress on this first study may be summarized at this time.

The results reported here were obtained mainly on the spiny lobster *Panulirus interruptus* (Randall) with some experiments on a large spider crab, *Loxorhynchus grandis* Stimpson. In each animal a statocyst is located in the basal segment of the antennules. The organ represents an invagination of the dorsal antennular wall and consists of a chitinous sac approximately 3 by 2 by 1 mm in the lobster and about twice these dimensions in the crab. An aperture to the outside remains open in the lobster but is closed in the crab. The lining of the sac includes hairs of various forms and sizes, rather generally distributed in the lobster, fewer and restricted to a fraction of the lining in the crab. Liths of external origin (probably sand grains) occur mainly in loose masses in the lobster; some may be cemented to the hairs. In crabs the liths are few and presumably secreted[1] and in most positions apparently none of the hairs will have liths resting on them. The statocyst nerve can be followed from the organ to the brain and is easily separated throughout its course from the antennular nerve; in a lobster of 800 grams this distance is 17 mm. It consists of fewer than 200 fibers ranging from less than 5 to 110 micra in diameter.

The anterior region of the cephalothorax has been used as an isolated preparation, rigidly mounted in an electrode holder which enabled both electrodes and preparation to be moved as a whole. The nerve, or a small bundle teased from it, was lifted into the air and placed across silver wire electrodes.

Continuous discharge of impulses, typically from 50–500 microvolts in spike amplitude (i.e. smallest:largest spikes = 1:10) is observed in many fibers with the preparation oriented in any position. Individual fibers are generally aperiodic and fire less than ten times per second. Some units appear only upon stimulation and are therefore not spontaneous in a given position.

Angular or linear displacement results in an alteration of spontaneous background activity. In multifiber preparations a marked increase in activity usually occurs. However, in some individual units (fibers) and small bundles, an increase in "spontaneous" activity can be seen in response to movement in one direction, whereas movement about the same axis in the opposite direction results in decreased activity. Similar differences are sometimes observed in response to movement in different planes or axes. In general the response was greater the more rapid the acceleration; but response did not faithfully follow acceleration nor reverse with deceleration. The threshold was below 10°/sec/sec with the organ in the axis of rotation.

Individual units in the lobster, identified by spike form, have been observed to maintain for several minutes an altered (nonadapting) level of spontaneous activity in different positions of the preparation. About the longitudinal axis of the animal, these units may be silent for large fractions of 360 degrees then become active at intermediate non-adapting frequencies within a quadrant on each side of the position eliciting maximum response. The units attain a rather low maximum frequency (*ca.* 20 per second) at which level they are still arhythmic. This may be the mechanism responsible for the classical postural reflexes but we would emphasize that, in our experiences, the majority of units are sensitive only to movement. Certain of the static units also respond to angular motion.

Lightly tapping the table supporting the preparation elicits discrete bursts of activity in the lobster. Some units are highly sensitive to this type of vibration whereas others, active in the background discharge, are not stimulated by the same mechanical shock. Remark-

[1] Aided by grants from the National Institute of Neurological Diseases and Blindness, National Institutes of Health and the University Research Committee.

[2] *Permanent address:* Department of Physiology, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan.

[3] Department of Zoology, University of California, Los Angeles.

[4] B. Hanstrom, *Vergleichende Anatomie des Nervensystems der Wirbellosen Tiere* (Springer, Berlin 1928).

[5] Y. Delage, Arch. Zool. Exp. et Gen., Ser. 2, *5*, 1 (1887).

[6] A. Kreidl, Sitz.-Ber. Akad. Wiss. Wien, Math.-Nat. Kl. *102*, (3), 149 (1893).

[7] J. P. Clark, J. Physiol. *19*, 327 (1896).

[8] C. W. Prentiss, Bull. Mus. Comp. Zool. *36*, 167 (1901).

[9] O. Lowenstein, Symp. Soc. Exptl. Biol. *4*, 60 (1950).

[1] C. W. Prentiss, Bull. Mus. Comp. Zool. *36*, 167 (1901).

ably enough the crab is almost insensitive to such stimuli, and therefore may prove of value in clarifying the conditions essential for vibration perception. Disturbances conducted through the air had no effect upon the spontaneous activity; hand claps, speech, and tuning forks of frequencies ranging from 128 to 320 cycles per second and placed within 5 mm of the aperture in *Panulirus* elicited no response. Similarly, no effect was observed in response to vibration conducted through water in which the statocyst was submerged; tapping a metal rod placed in the water 5 mm from the statocyst aperture, and tuning forks (128 to 320 cycles per second) placed against the wall of the glass container were equally ineffective. A paddle held close to the organ and driven by a phonograph recording head at 7 to 1000 cycles per second had no effect except in the narrow range of 70 to 120 cycles per second at very high intensity (such that vibrations could be felt by the finger in the water). The literature contains various behavioral indications of water-borne sound reception such as the response to tapping aquaria and even to the "stridulation" of the antennae in this species of lobster[1]. If this organ is involved at all in this type of response, it cannot be said on our evidence to be responsive to or adapted in any way for sound detection and even the response to vibration of the solid substratum or of the animal is not apparently more sensitive than that of hairs on the legs.

Maintained increase in temperature increases the frequency of small spikes in the spontaneous discharge by a small amount; Q_{10} between 16 and 23°C is approximately 1·7. Large spikes are much more affected by temperature (Q_{10} approximately 4·5), representing therefore a non-adapting temperature sensitivity higher than that of the non-adapting fraction of the response in the ampullae of LORENZINI in the ray[2], but lower than that of temperature receptors in the mammalian tongue[3]. There is not, however, an initial highly sensitive adapting fraction. These and the remaining experiments have been done thus far only on *Panulirus*.

A variety of discrete receptor types can be demonstrated within the statocyst. However, it is of fundamental interest that at least some of these are inconstant, changing for example from side-up responding, side-down not responding to the reverse during an experiment. This may possibly be due to shifting in position of liths. To the extent to which this is true the specificity of receptors is unavailable to the central nervous system and represents a curious point in the evolution of reception.

Units other than those spontaneously active also respond to adequate stimuli. Conversely, certain of the spontaneously active fibers fail to increase in frequency during movement or vibration stimuli effective for most units.

The details of the innervation of the statocyst in this species have so far not been described and a possibility existed that the responses observed may have originated partially in other regions of the antennule. Various controls were therefore performed. In preparations with an intact antennule, movement or touching the antennular flagellae had no effect when recording from the statocyst nerve alone. In order to determine whether proprioceptors in the basal antennular joint were primarily responsible for the observed response, the basal segment as well as the cephalothoracic portion of the preparation were rigidly clamped, thereby immobilizing the joint. Typical responses to movement and tapping were still obtained under these conditions. One or two small twigs are seen to join the statocyst nerve in the region of the joint and the possibility remains that fibers from proprioceptors in this area may be present in the main statocyst nerve.

When water at 7°C is injected into the organ through the slightly enlarged natural aperture the spontaneous activity ceases and within 15 to 30 seconds the response to previously effective stimuli is decreased or lost. Water injected at 23°C rapidly restores both spontaneous and response activity, and discrete bursts of impulses were elicited by each injection. Blotting out the water in the sac nearly eliminated response to movement and vibration, quite reversibly.

By slightly enlarging the natural aperture in the lobster, water could be injected into the organ thereby flushing out most of the sand particles. This greatly reduced sensitivity to adequate stimuli, though not the continual background discharge. Iron filings 200–300 micra in diameter can be introduced into the organ through theopening. A hand magnet moved up to 25 mm from the organ results in discrete bursts of nerve impulses resembling responses to adequate stimuli. Under a dissecting microscope some iron particles near the aperture could be seen to move as the magnet approached and it is assumed that iron particles were moving sensory hairs within the statocyst.

Crushing the nerve between the statocyst and the recording electrodes eliminated all spontaneous activity as well as the response to movement and vibration.

Thus far it appears that the invertebrate statocyst approaches, and in certain respects may exceed, the functional plasticity exhibited by the non-acoustic vertebrate labyrinth[1]. It is apparently not usefully sensitive to sound. Based on the morphological similarity to the arthropod organ, it is intriguing to speculate on the possibility that receptor types in the first animal sense organ, the coelenterate statocyst, may parallel to a large extent those of the vertebrate labyrinth.

Zusammenfassung

Die Statozystennerven zweier Krustazeenarten zeigen Spontanaktivität. Einzelne Elemente sind unperiodisch und reagieren auf Lageänderung mit Frequenzab- oder -zunahmen. In einzelnen Elementen kann man eine spezifische Erregbarkeit für Richtung, Fläche, statische Stellung nachweisen. In der Languste (aber fast gar nicht bei der Krabbe) gibt es manche Elemente, die auf Vibration des Körpers oder des Substratums, aber nicht auf wassergetragene Störungen von mässiger Stärke reagieren. Verschiedene Temperaturempfindlichkeiten, eine gewisse Labilität, Magnetismuserregbarkeit nach dem Einsatz von Eisenspänen (Kreidl) und mehrere Kontrollen sind beschrieben.

[1] R. LINDBERG, *Growth, population dynamics and field behavior in the spiny lobster, Panulirus interruptus* (RANDALL). Ph. D. Thesis, Department of Zoology, University of California at Los Angeles (1952).

[2] A. SAND, Proc. Roy. Soc. [B] *125*, 524 (1938).

[3] H. HENSEL and Y. ZOTTERMAN, Acta Physiol. Scand. *23*, 291 (1951).

[1] O. LOWENSTEIN, Symp. Soc. Exptl. Biol. *4*, 60 (1950).

FRANCE

Congressus

International Union of Crystallography

The Third General Assembly and International Congress of the Union will be held in Paris from 21st to 28th July 1954. Full details of the meeting are now available in the First Circular, copies of which may be obtained from the General Secretary of the Union (R. C. Evans, Crystallographic Laboratory, Cavendish Laboratory, Cambridge, England), from the Secretary of the Programme Committee (A. J. Rose, Laboratoire de Minéralogie, 1, rue Victor-Cousin, Paris 5, France) or from any of the following regional representatives of the Programme Committee: G. Menzer (Universitätsinstitut für Kristallographie und Mineralogie, Luisenstrasse 37/II, München 2, Germany), W. H. Taylor (Crystallographic Laboratory, Cavendish Laboratory, Cambridge, England), J. D. H. Donnay (The John Hopkins University, Baltimore, Maryland, U.S.A.).

After the Congress two specialized Symposia will be held on "The Location and Function of Hydrogen" and "The Mechanism of Phase Transitions in Crystals", and there will be visits to localities of mineralogical interest. Offers of papers for the Congress and Symposia and notice of enrolment must reach the Secretary of the Programme Committee by 15th February 1954.

The General Secretary: Dr. R. C. Evans, Crystallographic Laboratory, Cavendish Laboratory, Cambridge, England.

ENGLAND

Congressus

Tenth World's Poultry Congress, 1954

The Tenth World's Poultry Congress will be held in Edinburgh, Scotland, from 13th to 21st August, 1954 under the auspices of the World's Poultry Science Association. The Congress is being organised by the Department of Agriculture for Scotland. Full details about the Congress, including membership fees, will be available shortly and will be mailed direct, on request to the Congress Secretariat.

The activities of the Congress will include a program of papers and discussions on every phase of the poultry industry and the National Committees of the World's Poultry Science Association will receive papers from authors.

The headings of the sections at the paper reading sessions will be those laid down by the World's Poultry Science Association as follows:—

(*a*) Genetics and Breeding; (*b*) Physiology and Nutrition; (*c*) Diseases and their Control; (*d*) Economics and Marketing; (*e*) Husbandry and Miscellaneous.

A paper should not exceed 3,000 words or be less than 1.500 words. It should be typewritten in duplicate in either of the official languages which are *English and French* and be accompanied by a résumé not exceeding 300 words in the same language as that of the original paper.

Titles of papers proposed to be submitted should be sent to the Congress Secretariat. *All papers must, without fail, be in the hands of the Congress Secretariat by 1st January, 1954.* The address is: *St. Andrew's House, Edinburgh, 1.*

U.S.A.

Congressus

A Symposium on the *Origins of Resistance to Drugs*, etc. is being organized by the Office of Naval Research and the University of Pennsylvania. The symposium will consist of five *successive* sessions each devoted to one of the following group of topics: (1) *The Origins of Microbial Drug Resistance;* (2) *Tolerance and Addiction to Drugs*, and *Alcoholism;* (3) *Resistance to Insecticides, Herbicides*, (4) *Factors in Resistance to Infectious Agents; Biochemical Mechanism of Carcinogenesis* and *the Nature of Tumor Immunity*, and (5) *Concluding Session*, devoted to the integration of the questions of *Resistance* from the *Genetic, Physiological and Chemical Points of View*. The papers by the invited speakers will be followed by open discussion from the audience. The symposium will take place during March the 25th, 26th, and 27th, 1954, in Washington, D.C. Those who are interested in attending the symposium are invited to write early for information and reservations to

Dr. M. G. Sevag, Department of Microbiology, School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia 4, Pa., U.S.A.

Corrigendum

E. Stangl, *Über einen muskelaktiven Wirkstoff aus der Adrenalinreihe (Adrenochrom)*, Exper. *9*, 384 (1953).

Der Autor teilt uns mit, dass in der 3. Zeile der englischen Zusammenfassung, auf Seite 385, rechte Spalte, anstatt "decrease" *increase* zu lesen sei.

Die Erforschung der Wirkstoffe des Mutterkorns beschäftigte namhafte Chemiker und Apotheker während Jahrzehnten. Einen ersten Markstein bedeutete die Entdeckung und Reindarstellung des Alkaloids Ergotamin in den Laboratorien der Sandoz A.G., wo in der Folge auch die Auffindung und Herstellung weiterer für die Medizin äusserst wertvoller Mutterkorn-Reinalkaloide gelang. Neue therapeutische Aspekte eröffnete die erstmals bei Sandoz erfolgte Hydrierung dieser Stoffe. Folgende Präparate sind das Ergebnis dieser Forschungen:

Cafergot

Dihydroergotamin-Sandoz

Gynergen

Hydergin

Methergin

Neo-Gynergen

Partergin

SANDOZ

S A N D O Z A. G.

Eine Monographie über den Stand der Mutterkorn-Forschung steht Interessenten zur Verfügung.

Helvetica Physiologica et Pharmacologica Acta

Seit 1943 offizielles Publikationsorgan des Schweizerischen Vereins der Physiologen und Pharmakologen

FASC. 3, 1953, ENTHÄLT FOLGENDE ARBEITEN:

P. FAVARGER et JULIETTE GERLACH: Variations dans le mode de résorption des différentes graisses et acides gras chez le rat.

M. DOLIVO: «Crossed phrenic phenomenon» et phénomène phrénique bilatéral.

ED. FROMMEL et C. RADOUCO-THOMAS: De l'effet du Phénobarbital, des Acylurées et de la Diphénylhydantoïne sur le coma de la crise épileptique électrique chez le cobaye.

B. BERDE und E. ROTHLIN: Über die Uteruswirkung hydrierter Mutterkornalkaloide an Kaninchen und Katzen vor, während und nach der Geburt.

R. W. HUNSPERGER und O. A. M. WYSS: Quantitative Ausschaltung von Nervengewebe durch Hochfrequenzkoagulation.

A. FLEISCH und M. DOLIVO: Auswertung der Analgetica im Tierversuch.

K. BERNHARD und U. GLOOR: Einige weitere, im Sinne des sogenannten Vitamins F wirksame Fettsäuren.

Den Abonnenten wurde Supplementum VIII, PETER G. WASER, Calebassen-Curare, gratis geliefert.
Preis des Jahresabonnements Fr. 40.—, zuzüglich Porto.
Vorzugspreis für wissenschaftliche Institute Fr. 33.50, zuzüglich Porto.

Abonnemente nimmt Ihr Buchhändler entgegen oder der

VERLAG BENNO SCHWABE & CO · BASEL 10